MARISA RUGGIERI MARONE

**Emissões otoacústicas produto de distorção em recém-nascidos
medicados com ototóxicos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Fisiopatologia
Experimental
Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Eliane Schochat

SÃO PAULO

2006

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de gráficos

Lista de tabelas

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO.....	7
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	9
3.1. Emissão otoacústica e audição em recém-nascidos.....	10
3.2. Aminoglicosídeos e ototoxicidade	17
3.3. Efeito dos ototóxicos em recém-nascidos	24
4. MÉTODOS.....	33
4.1. Ética	34
4.2. Casuística.....	34
4.3. Equipamento.....	37
4.4. Procedimento.....	38
4.5. Fluxograma do estudo	43
4.6. Metodologia estatística	44
5. RESULTADOS.....	45
6. DISCUSSÃO.....	55
7. CONCLUSÕES	73
8. REFERÊNCIAS	75

LISTA DE ABREVIATURAS

A	amicacina
AIG	adequado para idade gestacional
ANOVA	Análise de Variância
°C	graus Celsius
CCE	células ciliadas externas
CCI	células ciliadas internas
DA	deficiência auditiva
dB	decibell
DASN	deficiência auditiva sensórioneural
DP	produto de distorção (<i>distortion product</i>)
DP/NF	produto de distorção/ruído de fundo (<i>distortion product/noise floor</i>)
EOA	emissões otoacústicas
EOAPD	emissões otoacústicas produto de distorção
EOAT	emissões otoacústicas por transientes
F	frequência
FMABC	Faculdade de Medicina do ABC
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
f1	frequência 1
f2	frequência 2
g	grama
GC	grupo controle
GE	grupo experimental
GEPT	grupo experimental pré-termo
GET	grupo experimental à termo
HEMC	Hospital Estadual Mário Covas
Hz	Hertz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	índice de confiança
IG	idade gestacional
IRDA	indicador de risco para deficiência auditiva

JCIH	<i>Joint Committee on Infant Hearing</i>
L1	Nível (<i>Level</i>) de intensidade da frequência 1
L2	Nível (<i>Level</i>) de intensidade da frequência 2
MAE	meato acústico externo
mg/Kg	miligrama por Kilo
N	número
NA	nível de audição
NPS	nível de pressão sonora
NT-3	neurotrofina-3
OD	orelha direita
OE	orelha esquerda
PEATE	potencial evocado auditivo de tronco encefálico
PIG	pequeno para a idade gestacional
RCP	reflexo cócleo-palpebral
RN	recém-nascido
RNPT	recém-nascido pré-termo
RNT	recém-nascido à termo
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
V	vancomicina

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.

Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Amplitudes das EOAPD nas diferentes frequências para os três grupos, nos dois momentos de avaliação	51
Gráfico 2 - Amplitudes das EOAPD nas diferentes frequências para o primeiro momento do GET e o segundo momento do GC (em dB).....	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Números e porcentagens de crianças nascidas, avaliadas e estudadas de julho de 2003 a setembro de 2004 no HEMC.....	35
Tabela 2 – Distribuição dos RN segundo o tipo de antibiótico e idade gestacional.....	40
Tabela 3 – Distribuição do sexo dos RN por grupos de estudo	40
Tabela 4 – Idade pós-natal no primeiro momento de avaliação no grupo controle e nos de estudo (em dias).....	47
Tabela 5 – Frequências que apresentaram ausência de resposta nos três grupos estudados (por orelha).....	48
Tabela 6 – Número de frequências que apresentaram ausência de resposta na orelha direita por grupos.....	48
Tabela 7 – Número de frequências que apresentaram ausência de resposta na orelha esquerda por grupos.....	49
Tabela 8 - Médias e desvios padrão das amplitudes (em dB) das EOAPD nas diferentes frequências (em Hz) para os três grupos e nos dois momentos de avaliação.....	50
Tabela 9 – Análise de Variância das amplitudes das frequências avaliadas nos três grupos, nos dois momentos de avaliação.....	51
Tabela 10 – Comparação da amplitude das EOAPD entre os grupos para cada frequência.....	52
Tabela 11 – Amplitude média das EOAPD do primeiro momento do GET com o segundo momento do GC.....	53
Tabela 12: Análise de Variância da amplitude média das EOAPD do primeiro momento do GET com o segundo momento do GC	53

RESUMO

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.

INTRODUÇÃO: Os aminoglicosídeos são freqüentemente usados no berçário e podem ser tóxicos para as células ciliadas cócleo-vestibulares, especialmente, para as células ciliadas externas da base da cóclea. As emissões otoacústicas produto de distorção permitem avaliar porções específicas da cóclea, antes mesmo que a sensação auditiva seja alterada, sendo ideais para análise precoce da integridade dessa estrutura auditiva, além de serem indicadas para recém-nascidos, por serem objetivas. **OBJETIVO:** O objetivo deste estudo prospectivo longitudinal é pesquisar a amplitude das emissões otoacústicas produto de distorção, em recém-nascidos medicados com drogas ototóxicas, entre o término da administração e de 15 a 40 dias após seu uso. **MÉTODOS:** A população foi de recém-nascidos a termo e pré-termo provenientes de um hospital público em Santo André, no período de julho de 2003 a setembro de 2004. A primeira avaliação ocorreu no dia da alta hospitalar. Foram avaliados três grupos: grupo controle, com 33 recém-nascidos saudáveis e de termo; grupo de estudo a termo exposto a amicacina e/ou vancomicina, com 19 recém-nascidos com mais de 37 semanas; e grupo de estudo pré-termo exposto aos mesmos ototóxicos, com 15 recém-nascidos de 32 a 37 semanas. Os recém-nascidos não apresentavam indicadores de risco para deficiência auditiva preconizados pelo JCIH, concomitantemente à infecção neonatal. Todos os recém-nascidos foram avaliados com idade gestacional corrigida maior que 37 semanas. As amplitudes das emissões otoacústicas dos recém-nascidos em fase de alta hospitalar foram comparadas às obtidas de 15 a 40 dias após a alta. **RESULTADOS:** As amplitudes das emissões otoacústicas dos recém-nascidos do grupo de estudo pré-termo foram menores que as amplitudes do grupo controle e do grupo de estudo a termo, nos dois momentos de teste. As amplitudes das emissões dos recém-nascidos dos três grupos aumentaram no segundo momento de teste, sendo maiores na frequência de 6.000 Hz e, na orelha direita, para a frequência f2 3.000 Hz. As amplitudes das emissões do grupo controle, no segundo momento de teste, foram semelhantes às do grupo de estudo a termo, no primeiro momento da pesquisa. **CONCLUSÃO:** há aumento da amplitude das emissões otoacústicas produto de distorção desde a fase de alta até 15 a 40 dias após, sugerindo amadurecimento das estruturas cocleares no período pós-natal, e que a exposição à amicacina e à vancomicina, nas doses preconizadas pelo Neofax®, 2003/2004, não alterou as amplitudes das emissões nos recém-nascidos sem indicadores de risco, concomitantemente à infecção neonatal.

SUMMARY

Ruggieri-Marone M. Distortion product otoacoustic emission in newborns exposed to ototoxic [thesis]. São Paulo. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2006.

The aminoglycosides are frequently used in nurseries and may be toxic for the cochleo-vestibular hair cells, specially for the outer cell of the cochlear base. The distortion product otoacoustic emissions allow to evaluate specific portions of the cochlea even before the hearing sensation is altered, and are ideal for the early analysis of this auditory structure integrity, besides being indicated for newborns once they are objective. The aim of this prospective longitudinal study is to research the amplitude of distortion product otoacoustic emissions caused by the ototoxic drugs use, between the end of the administration and from 15 to 40 days after its use. The population studied was composed by term and preterm newborns from a Santo André city hospital, in the period from July 2003 to September 2004. The first evaluation occurred on the hospital discharge day. Three groups were evaluated: control group with 33 term and healthy newborns; term study group with 19 term newborns with more than 37 weeks exposed to ampicillin and/or vancomycin; and preterm study group with 15 preterm newborns from 32 to 37 weeks exposed to the same ototoxic. The newborns did not present risk factors for hearing loss according to the JCIH, 2000 concomitant to the neonatal infection. All newborns were evaluated at a corrected gestational age greater than 37 weeks. The otoacoustic emissions amplitudes obtained at the hospital discharge were compared to the ones obtained from 15 to 40 days after the discharge. The results showed that the otoacoustic emissions amplitudes of the preterm study group were smaller than the amplitudes of the control group and the term study group in both moments of the test. The amplitude of the newborns' otoacoustic emissions increased in the second moment of the test. The amplitudes were higher in the frequency of 6.000Hz and, in the right ear in the frequency f2 3.000 Hz. The otoacoustic emissions amplitudes of the control group in the second moment of the test were similar to the term study group in the first moment of the research. It was concluded that there is an increase of the distortion product otoacoustic emissions amplitude from the discharge moment until 15 to 40 days after, suggesting a maturation of the cochlear structures in the post-natal period, and that the exposure to ampicillin and vancomycin on the recommended dose by Neofax®, 2003/2004 did not alter the amplitude of the emissions in the newborns without risk indicators concomitant with neonatal infection.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A deficiência auditiva (DA) representa 16,7% da população brasileira de deficientes, segundo dados do IBGE (2000). O único estudo epidemiológico brasileiro foi realizado por Béria et al., 2003, na população de Canoas, RS, no qual foi encontrada prevalência de DA incapacitante em 6,8% da população pesquisada. Segundo Nóbrega (2004), o tempo entre o nascimento e o diagnóstico das crianças com deficiência auditiva congênita é de até 2 anos. O Joint Committe on Infant Hearing (JCIH, 2000) e o Comitê Brasileiro sobre Perdas Auditivas na Infância (2000) preconizam o diagnóstico até o 6º mês de vida, a fim de que haja melhores condições de reabilitação auditiva e de linguagem.

A deficiência auditiva sensorioneural (DANS) determinada por fatores perinatais geralmente é irreversível, bilateral e predominantemente coclear. Dentre esses fatores, os mais incidentes são as infecções congênitas como a rubéola, e as adquiridas, como a meningite. Segundo Tomás et al., 1996, o uso de medicamentos ototóxicos é freqüente no período neonatal. Sendo assim, a necessidade de pesquisa auditiva precoce nesses recém-nascidos torna-se fundamental.

Desde a década de 40, Gold e Pumphrey afirmam que o grau de ressonância dos elementos cocleares pode ser medido (Gold e Pumphrey, 1948; Gold, 1948). Esta teoria foi comprovada e documentada em 1978 por David Kemp, ocasião em que nomeou este efeito como emissões otoacústicas (EOA). O autor as define como a liberação de energia sonora da cóclea, a qual se propaga para orelha média até alcançar o meato acústico externo (Kemp, 1978). Esta energia sonora é a ressonância dos elementos cocleares relatados por Gold e Pumphrey, e representa as vibrações das células ciliadas externas (CCE).

O desenvolvimento dos equipamentos de alta tecnologia permite detectar a integridade funcional das CCE, por meio da pesquisa das EOA. A ausência das EOA pode sugerir perdas auditivas cocleares, a partir de 30/40dB, sem, no entanto, quantificá-las (Bonfils et al., 1988; Kemp, Ryan, Bray, 1990). A cóclea é um órgão receptor e transdutor do sinal acústico para o cérebro. A cóclea realiza, também uma análise refinada dos sons e a primeira etapa da integração auditiva (Aran, 1990). As CCE sofrem mudança em seu comprimento por meio de estímulo elétrico (Brownell, 1990). Como resposta a esse estímulo, há deslocamento dos estereocílios com a entrada de potássio e a mudança de polaridade das CCE, as quais se contraem rapidamente, gerando as EOA (Oliveira, 1994).

Um dos tipos de EOA, as emissões otoacústicas produto de distorção (EOAPD) são evocadas pela estimulação das CCE por meio de dois tons puros. Desta maneira as emissões cocleares apresentam componentes de frequência diferentes das frequências que constituem o estímulo. As EOA podem fornecer informações sobre a integridade coclear, pesquisando porções cocleares distintas (Campbell, 2004).

A maior aplicação clínica das EOA é a detecção precoce da perda auditiva coclear em crianças, por confirmar a integridade do mecanismo das células ciliadas externas da cóclea. O registro das EOA dispensa o uso de eletrodos, não tem efeitos adversos, é rápido, fidedigno e não invasivo, tornando-se, portanto, ideais para programas de triagem neonatal (Kemp, 1988; Pialarissi e Gattaz, 1997).

As EOA sofrem interferência da integridade da orelha média, tanto na condução dos estímulos sonoros para a cóclea, como na condução da resposta coclear a ser captada no meato acústico externo (MAE) (Campbell, 2004). Alguns estudos

provam que recém-nascidos (RN) prematuros são mais vulneráveis a afecções de orelha média, retardo na maturação coclear e na mielinização das vias auditivas (Chang et al., 1993; Eavey, 1993; Smurzynski, 1994; Lopes Fº et al., 1996; Margolis e Trine, 1997; Popelka, Karzon, Clary, 1998; Isaacson, 2000; Hall, 2000; Martini et al., 2000; Bassetto, Chiari e Azevedo, 2003; Amatuzzi, 2005). Além disso, poderá haver a ocorrência de vérnix, resíduos, descamação epitelial no MAE, alterações nas membranas timpânicas, reabsorção do líquido amniótico, e oclusão parcial ou total do MAE, por pequenas porções de resíduos até, aproximadamente, o 7º dia de vida do RN. Estes fatores poderiam ocasionar redução na intensidade ou até mesmo a abolição do sinal sonoro das EOA a ser captado no MAE.

As células ciliadas cócleo-vestibulares podem ser prejudicadas pela ação dos aminoglicosídeos. Mecanismos bioquímicos alteram a histologia das células sensoriais, destruindo-as progressivamente. As células ciliadas externas da base da cóclea são as primeiras a serem acometidas. Com o aumento das doses e tempo de administração, as alterações progridem para as células ciliadas internas e, posteriormente, para a porção apical da cóclea, podendo afetar as células de sustentação e o nervo auditivo. As EOAPD possuem especificidade e seletividade freqüencial, permitindo, desta maneira, estudar as áreas cocleares afetadas pelos fármacos (Orts Alborch et al., 2000; Campbell, 2004).

Em 1979, Finitzo-Hieber et al. acompanharam o desempenho audiométrico em 347 recém-nascidos submetidos à antibioticoterapia com os ototóxicos gentamicina e kanamicina. Não encontraram evidências de que as drogas estudadas são a causa de deficiência auditiva sensorineural. Os próprios autores sugerem a

avaliação audiológica logo após a administração destas drogas, não descartando a possibilidade de efeitos agudos adversos.

Em contrapartida, os estudos de Henley et al., 1996, mostraram que há maior susceptibilidade da cóclea com relação à ototoxicidade no período de início de atividade fisiológica e metabólica coclear, bem como ao suprimento adequado de sangue das CCE. Afirmaram que a maturação coclear, no homem, ocorre durante o desenvolvimento intrauterino, supondo que os RN pré-termo (RNPT) são mais susceptíveis aos aminoglicosídeos que os RN de termo (RNT).

Outro estudo com resultado alarmante é o de Wang e Liou, 1994. Os autores expuseram cobaias, em período gestacional, a kanamicina. No 12º dia pós-parto, administraram outra dose nas fêmeas e nos seus filhotes. Os limiares do PEATE, foram piores para o grupo exposto durante a gestação e pós-parto, do que para o grupo exposto somente no 12º dia pós-parto. Para os autores, deve-se considerar a exposição prévia aos aminoglicosídeos, uma vez que sintomas subclínicos podem se manifestar com a repetição da droga, assim como o acompanhamento auditivo de crianças, que passam nas triagens auditivas, cujas mães tenham sido submetidas aos aminoglicosídeos durante a gravidez.

De Hoog et al., 2002, afirmaram que níveis séricos elevados e administração da tobramicina, por mais de 10 dias, podem ser fatores determinantes da perda auditiva em recém-nascidos, especialmente nas frequências superiores a 5.000 Hz. No entanto, os mesmos autores, em outro estudo de 2003, concluíram que os mesmos ototóxicos não são fatores determinantes para a perda auditiva, quando o nível sérico é controlado, corroborando com Meyer et al., 1999 que evitaram o efeito ototóxico quando a concentração sérica de aminoglicosídeos foi monitorada. No estudo de De

Hoog et al., 2002, os recém-nascidos que falharam na triagem com PEATE automático apresentaram outros indicadores de risco para a deficiência auditiva, associados ao uso de aminoglicosídeo. Comentaram, ainda, que a perda auditiva com ototóxicos é coclear e acomete frequências mais altas que as testadas pelo PEATE automático (De Hoog et al., 2003).

Em 2002, Ruggieri-Marone, Lichtig e Marone avaliaram 128 RN com indicadores de risco para a deficiência auditiva, e encontraram suspeita de infecção perinatal em 25,8% deles. A antibioticoterapia com uso de ototóxicos foi realizada em 18,8% dos recém-nascidos, sendo esta a maior incidência de indicadores de risco nesta casuística. Os RN foram acompanhados até 01 ano de idade e não foi constatada perda auditiva sensorineural.

Diante das preocupações com a alta frequência do uso de antibióticos considerados ototóxicos em RN, por constituírem indicadores de risco para a deficiência auditiva, no JCIH (2000), no Comitê Brasileiro Sobre Perdas Auditivas da Infância (2000), e pelas controvérsias sobre os seus efeitos deletérios na cóclea de RN, idealizou-se o presente trabalho.

OBJETIVO

2. OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi pesquisar a amplitude das emissões otoacústicas em recém-nascidos a termo e pré-termo, os quais foram tratados com drogas ototóxicas, e examinados ao término de sua administração e de 15 a 40 dias após seu uso.

REVISÃO DE LITERATURA

3. REVISÃO DE LITERATURA

O capítulo de Revisão de Literatura será subdividido em três assuntos para facilitar a leitura:

- Emissão otoacústica e audição em recém-nascidos;
- Aminoglicosídeos e ototoxicidade;
- Ototoxicidade em recém-nascidos.

3.1. Emissão otoacústica e audição em recém-nascidos

No Brasil, Andrade e Oliveira (1992) estudaram as prováveis etiologias das deficiências auditivas (DA) em 95 crianças com distúrbio de linguagem, de 6 a 12 anos de idade, por meio do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE). Seus resultados mostraram 11% de crianças ouvintes e 73% com deficiência auditiva profunda. Os fatores etiológicos foram: rubéola materna (13,9%), meningite (11,76), fator genético (6,7%), trauma obstétrico (5,8%), familiar (4,6%) e ototoxicidade (3,4%).

Ainda em nosso meio, Silveira (1992) fez um estudo retrospectivo em 2.545 crianças entre 1 mês e 12 anos de idade, com suspeita de DA e/ou distúrbios da comunicação, submetendo-as ao PEATE ou à eletrococleografia (EChoG). Encontrou como prováveis etiologias de DA: causas perinatais (14,1%), rubéola gestacional (12,4%), meningite (7,2%), ototoxicidade (5,4%) e consangüinidade (4,1%). Apenas 6,5% das crianças foram encaminhadas para exame até o final do

primeiro ano de vida. A faixa etária predominante para encaminhamento deu-se entre 3 e 4 anos de vida.

Chang et al. (1993) estudaram 45 recém-nascidos (RN) saudáveis, de termo, entre 21 e 43 horas de vida. Procederam a otoscopia e removeram os resíduos com álcool para um segundo teste. O resultado foi normal em 76% no primeiro exame, e em 91% no segundo. Encontraram aumento de 3,5 dB de amplitude em orelhas que apresentaram bloqueio parcial do meato acústico externo (MAE) à emissão otoacústica (EOA) inicial e de 11,46 dB após remoção dos resíduos que bloqueavam o MAE. Encontraram também colapso de MAE. Concluíram que o exame e a limpeza do MAE reduzem a taxa de falso-positivo, aumentam a especificidade do exame e reduzem a necessidade de acompanhamento.

Smurzynski (1994) analisou, por meio de emissão otoacústica produto de distorção (EOAPD) e de emissão otoacústica por transitória (EOAT), 13 orelhas de sete recém-nascidos pré-termo (RNPT), em quatro tempos. Comparando os resultados com os de RN normais e de termo, encontrou aumento da amplitude das EOA em ambos os exames, com o aumento da idade pós-conceptual. Encontrou os mesmos resultados quando comparou longitudinalmente, as duas orelhas dos RNPT. Seus achados indicam que mudanças pós-natais ocorrem na orelha externa, média e interna dos RNPT, sugerindo que a maturação da audição periférica pode, possivelmente, ocorrer em tempo diferente das crianças de termo.

Gorga et al. (1997) mediram as EOAPD em 1.267 orelhas de 806 pessoas de 1 a 96 anos. O estímulo utilizado foi $f2/f1 = 1,22$ e $L1 = 65$ dB e $L2 = 55$ dB.

Afirmaram que fatores adicionais podem influenciar o desempenho da EOAPD para frequências mais baixas, incluindo diferenças na transferência de energia da orelha média (OM) em função da frequência, ou seja, a energia das frequências baixas pode ser transmitida com menor eficiência pela OM na captação da resposta. Contudo, pode ser que a cóclea produza menos distorção para frequências baixas, quando comparadas com as regiões cocleares mais basais. Ambas as condições podem resultar numa EOAPD mascarada com o ruído de fundo captado no MAE.

Margolis e Trine (1997) afirmaram que as EOA são influenciadas pelas propriedades de transmissão da OM, as quais transmitem o som bidirecionalmente, como resultado da interação entre estímulo e resposta. Geralmente, suas disfunções reduzem as medidas de amplitude de emissões e, às vezes, eliminam totalmente a resposta. Clinicamente, é importante que a OM seja avaliada para que sejam distinguidas de disfunções cocleares, minimizando a incidência de falso-positivos nas triagens. Para frequências acima de 4.000 Hz, as pressões negativas diminuem a amplitude das EOAPD, e as positivas a aumentam muito pouco. Os efeitos para frequências baixas são consistentes com o aumento na tensão causada pela pressão no MAE.

Quiñónez e Crawford (1997) avaliaram 18 RN de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), com idade gestacional mínima de 33 semanas, na sessão de teste inicial. Os RN com 72 horas de vida e otoscopia normal foram submetidos ao PEATE e EOAPD em uma orelha, escolhida aleatoriamente. A segunda sessão ocorre até três dias após e ao final de quatro a seis semanas após a alta hospitalar, próximo ou na idade de termo. Encontraram aumento de amplitude, com o aumento

de idade gestacional, em 83% dos RN na frequência f2 3.000 Hz e 4.000 Hz, 78% para 5.000 Hz, bem como presença de EOAPD em 100% dos RN, para todas as frequências. Houve redução de latência da onda I do PEATE em 100% dos RN, com o aumento de idade gestacional. Os dados sugerem que o sistema auditivo periférico em RNPT não está completamente maduro ao nascimento, e que, pode apresentar mudanças no desenvolvimento maturacional até que a maturação se complete. Revelaram que a mudança da latência da onda I pode refletir, não somente o desenvolvimento coclear, mas também a continuidade de mielinização do oitavo nervo craniano. As estruturas auditivas periféricas são constituídas pelo oitavo nervo, cóclea, orelha média e externa. Portanto, não fica claro qual o grau de contribuição de cada um desses elementos para as mudanças na amplitude e na latência da EOAPD, e na latência da onda I do PEATE. Reafirmaram que o início da mielinização nos processos periféricos do nervo auditivo, começa ao redor da 20ª semana. Contudo, a formação da mielina não é uniforme, e difere significativamente durante o desenvolvimento.

Branchini (1998) relatou que, em todo o mundo, há um aumento das infecções hospitalares devido ao avanço no atendimento aos RNPT, os quais permanecem internados por muito tempo, e são submetidos a procedimentos invasivos, a uma grande variedade de drogas e à nutrição parenteral. As infecções, no RN, podem ser adquiridas intra-útero pela própria mãe, e durante ou pós-parto, e são facilitadas pela imaturidade de suas defesas.

Coube e Costa F^O (1998) estudaram ambas as orelhas de 100 indivíduos adultos normo-ouvintes, utilizando EOAPD com estímulo sonoro L1 = L2 de 70

dBNPS. Encontraram EOAPD em 100% dos indivíduos, sem diferença entre as orelhas direita e esquerda, nem por diferença de sexo. A maior amplitude foi de 14,35 dBNPS para a frequência de 6.000 Hz.

Hall (2000) explica que, na EOAPD, o ruído sempre está presente, mas é maior na região de frequências inferiores a 1.500 Hz. O ruído pode vir do ambiente ou das atividades fisiológicas do próprio paciente. Os PD são considerados válidos quando a relação sinal/ruído (DP/NF) excede a 3 dB, e quando a amplitude está dentro da região de normatização. A amplitude é mais robusta, quando a razão entre as frequências f1 e f2 é de 1,2. A intensidade sonora da f2 (L2) deve ser menor que a da f1 (L1) para aumentar a amplitude do PD, e para aumentar a sensibilidade para alterações cocleares. Afirmou, ainda, que o uso clínico da EOAPD é o resultado de uma análise espectral da energia captada no MAE após a apresentação do estímulo e especificamente pesquisada pelo pico de energia ao redor desta frequência. Alertou que a EOA mede a integridade das CCE, fazendo parte de uma bateria de testes de avaliação audiológica, mas não é um teste de audição. Relatou, também, não haver diferença de amplitude do PD entre orelhas ou com relação ao sexo.

Isaacson (2000) examinou 2.310 RN por EOAT. Destes, 91,8% passaram na triagem inicial. As altas hospitalares dos RN ocorrem entre 24 e 48 horas pós-parto, quando as mudanças da orelha média, a reabsorção do líquido amniótico, e a saída do vernix do MAE podem ainda não ter ocorrido. A limpeza do MAE eleva a 93% a presença de EOAT, mesmo nas primeiras seis horas de vida.

Martini et al. (2000) constataram que as EOA podem ser reprodutíveis na 30ª semana de gestação, que flutuações na amplitude das respostas transientes têm sido relatadas, que o sistema auditivo periférico não está maduro ao nascimento e que as estruturas posteriores à cóclea e dos processos centrais ocorrem nas primeiras semanas de vida. Os autores avaliaram 33 RN de baixo peso e de UTI com 27 semanas, por meio de EOAT e EOAPD. Os RN foram avaliados três vezes por semana, em um período de duas a quatro semanas, por no máximo oito vezes. No final do período, foram submetidos ao PEATE. Os resultados de EOAT e EOAPD foram semelhantes aos resultados dos RN normais.

Raineri et al. (2001) estudaram as EOAPD de 20 RN saudáveis e não encontraram diferenças significativas ao compararem os resultados dos RN do sexo masculino e com os do sexo feminino, na orelha direita e esquerda. Os picos de amplitudes consistiram em 2.000 Hz (17,4 dBNPS) e 6.000 Hz (20,3 dB). Há declínio de amplitude em 1.000 Hz (9,9 dB) e em 3.000 Hz (12,7 dB). Observaram presença de EOAPD em 60% das orelhas em 1.000 Hz, e acima de 90% nas demais frequências. Consideraram que o ruído de fundo é o maior empecilho para os registros das EOAPD nas frequências baixas, em especial em 1.000 Hz.

Garcia, Isaac e Oliveira (2002) estudaram por EAO, 157 crianças, sendo 43 RNT e 114 RNPT. Observaram que a prematuridade é um fator de risco em potencial para perda auditiva. Dentre suas conclusões, afirmaram que a permanência em incubadora, exposição à medicação ototóxica, e ventilação mecânica influenciam na presença de respostas de EOA nos RNPT, especialmente nos pequenos para a idade gestacional (PIG), os quais apresentaram maior número de falhas nas respostas.

Azevedo e Carvallo (2003) estudaram 31 RN e encontraram diminuição de latência de EOAPD em RNT saudáveis, com o aumento da frequência. Relacionaram o resultado encontrado com a onda viajante de Bèkesy, quando os sons de alta frequência produzem picos de vibração da membrana basilar na base da cóclea, e os de baixa frequência, no seu ápice. Sendo assim, o caminho a ser percorrido pelas frequências baixas é maior que o das altas, explicando a maior latência. Compararam, ainda, os valores encontrados com os de outros estudos em adultos, sendo as latências dos adultos inferiores às dos RN, explicada pelas mudanças maturacionais da orelha externa, média e interna.

Bassetto, Chiari e Azevedo (2003) compararam a amplitude média das EOAT em 526 RN. Afirmaram que os RNT têm amplitude média de EOAT maior que a dos RNPT. Constataram também, maior amplitude média de EOAT na orelha direita e em crianças do sexo feminino. Esta assimetria cresce com o aumento da idade gestacional. Comentaram que estes achados sugerem que a amplitude das EOAT pode ser um indicador de maturidade do sistema auditivo periférico, o qual ocorre nas últimas semanas de gestação.

Amatuzzi et al. (2005) pesquisaram os aspectos histopatológicos de 30 ossos temporais direito e esquerdo de 15 RN falecidos em UTI. Os RN foram previamente submetidos ao PEATE portátil. No estudo histopatológico, foram encontradas perda de CCI e/ou CCE e sangue nos espaços perilinfáticos das cócleas, indicando que pode haver mais de um fator etiológico para perda auditiva. Todos os prematuros estudados apresentam perda de CCI, o que pode levar a erros na interpretação dos exames eletrofisiológicos. O PEATE pode ou não detectar perda auditiva menor que

40 dB, devido à perda parcial de CCI. Os autores também observaram que o número de neurônios cocleares é significativamente menor em RNPT, do que em RNT, sugerindo aumento de neurônios cocleares nas últimas semanas de gestação. Houve três casos de prematuros com perda de CCI sem acometimento das CCE. Alertaram que este fato é incomum, tendo sido descrito uma única vez.

3.2. Aminoglicosídeos e ototoxicidade

N'guyen, Dumont e Boissier (1980) estudaram os efeitos da RU 25434, um aminoglicosídeo sintético, da amicacina, e da neomicina, em cobaias recém-nascidas e adultas. Utilizaram o microfonismo coclear em resposta a tons puros, em condições padronizadas, para avaliar os efeitos das drogas. Concluíram que as cobaias recém-nascidas são mais sensíveis que as adultas para os efeitos ototóxicos das três drogas experimentadas.

Bernard (1981) estudou 46 gatos prematuros expostos a aminoglicosídeos por oito dias, e os comparou a três grupos de gatos: a) cinco gatos adultos expostos à gentamicina; b) cinco gatos recém-nascidos expostos à gentamicina e c) quatro gatos recém-nascidos não expostos. Todos os animais tinham PEATE normal previamente à exposição. Observaram alteração no PEATE em todos os prematuros expostos aos aminoglicosídeos. Os gatos adultos não apresentaram alterações no PEATE ou na microscopia eletrônica. Encontraram nos gatos recém-nascidos um processo de maturação anormal com prejuízo na porção basal do órgão de Corti, comparados com os não expostos. A latência da onda V do PEATE foi maior nos prematuros tratados

com aminoglicosídeos. Concluíram que o desenvolvimento da cóclea de felinos recém-nascidos é mais susceptível aos ototóxicos do que a cóclea madura.

Os estudos de Catlin (1985) sugerem que um quarto das perdas auditivas profundas é resultado de infecção, sendo um quinto, congênita. Perda auditiva permanente, devido a ototóxicos, é menos comum, e devem ser considerados os benefícios destes ao paciente. A perda auditiva pode ser temporária e sua progressão influenciada por outros agentes ototóxicos, pela fisiopatologia da doença, e pela idade de aquisição. Alguns fatores são agravantes no desenvolvimento das reações ototóxicas, como o tipo de aminoglicosídeo, duração da terapia, dose, nível sanguíneo, uso de outra droga ototóxica, idade do paciente, disfunção renal prévia, exposição ao ruído, jejum prolongado, hipertermia, otite média e hiper, ou hipohidratação. Os estudos explicam, ainda, que a amicacina, é similar à gentamicina e, primeiramente, cocleotóxica, e que a ototoxicidade pode ou não ser reversível. Enfatizou a importância da avaliação e monitorização da função renal e hepática, além da avaliação da função auditiva e vestibular, previamente ao tratamento.

Segundo Stringer (1987), a amicacina começa a ser utilizada em 1972. É um derivado semi-sintético da kanamicina e pode ser menos ototóxica que a gentamicina. Disfunções renais diminuem a excreção dos aminoglicosídeos, aumentando seu nível no soro e na perilinfa, e, por consequência, também o risco de ototoxicidade e nefrotoxicidade. O intervalo de dose deve respeitar o tempo de excreção renal, caso contrário, os níveis no soro e na perilinfa continuam a aumentar. Os ototóxicos provocam DASN, com curva em rampa, com piores limiares em frequências altas, normalmente bilateral, e podem causar distúrbio vestibular.

Quando associada a diuréticos, pode ser plana ou com menor diferença para as frequências altas. A ototoxicidade por aminoglicosídeo é potencializada por muitos fatores, incluindo doenças renais, exposição anterior a ruído, idade avançada, terapia prévia com aminoglicosídeo, febre, perda auditiva, uso simultâneo de outros agentes ototóxicos.

Henley e Rybak (1993) afirmaram a eficácia dos antibióticos aminoglicosídeos, sendo que suas limitações são a ototoxicidade, a nefrotoxicidade, e o bloqueio neuromuscular. Consideraram a ototoxicidade a mais séria, por ser permanente. Recém-nascidos prematuros são rotineiramente tratados com aminoglicosídeos e parecem ter hipersensibilidade aos efeitos ototóxicos da droga. Relataram, ainda, que a ototoxicidade dos aminoglicosídeos são controversas, pois estudos evidenciam que RN são menos susceptíveis aos efeitos negativos do que os adultos, devido a maior capacidade de eliminação da droga. No entanto, os RNPT são mais susceptíveis que os RNT e os adultos. Os prematuros têm o período perinatal mais complicado, e o uso de drogas tende a ser mais prolongado, provocando maior incidência da ototoxicidade. Os RNT têm histórias mais simples e tratamentos mais breves, diminuindo a incidência da ototoxicidade.

Ernform et al. (1996) realizaram um experimento em cobaias. Infundiram amicacina no labirinto membranoso em um grupo de animais, e amicacina e neurotrofina-3 (NT-3) em outro grupo. Os autores demonstraram em suas análises anatômicas e funcionais com PEATE, que a NT-3 é um fator de proteção potente para a prevenção da degeneração dos neurônios da glanglio espiral, porém, insuficiente para proteger as células ciliadas.

Cinquenta ratos foram estudados por Lenoir e Vigo (1996), após oito dias de amicacina. A medicação é usada do 9º ao 16º dia pós-natal. Foram sacrificados para exame histológico do 17º ao 90º dia. Utilizaram como grupo controle, animais no 21º dia de vida, não medicados. Os ratos sacrificados com 17 dias, tratados com amicacina, apresentaram perda de todas as CCE e CCI no giro basal. No giro médio, perderam aproximadamente, 50% de CCI e, no apical, restaram CCE, com desarranjo e fusão de estereocílio, com pouca perda de CCI. Os ratos tratados com ototóxicos, e examinados com 21 dias de vida, perderam CCE e CCI. No entanto, observaram pequenos tufo com cinocílios, nos locais onde as CCE, normalmente, estariam presentes. Estes tufo estavam organizados em duas ou três fileiras irregularmente dispostas na extremidade apical do órgão de Corti. Os ratos sacrificados do 35º ao 90º dia apresentaram órgão de Corti sem células ciliadas e com o número de tufo da região apical reduzidos e organizados em uma fileira correspondente à fileira externa das CCE ou processo apical das células de Deiters. Sustentaram a hipótese que a destruição das células ciliadas por aminoglicosídeos durante a fase de maturação coclear, ocorre mesmo em doses baixas, e que as CCI são mais resistentes a efeitos ototóxicos em ratos adultos e em animais em desenvolvimento. Consideraram que a proteção das células ciliadas, previamente a prejuízos em RNPT expostos a antibióticos e ao ruído, pode auxiliar a promover regeneração de células ciliadas em RN com alguns tipos de surdez congênita.

Fanos e Dall'Agnola (1999) relataram que os aminoglicosídeos são largamente usados em todo o mundo, por ser confiável no tratamento de infecções neonatais sérias, devido a sua rápida ação bactericida contra um grande número de bactérias gram-negativas, e devido a seus efeitos pós-antibióticos. A maior limitação

dos aminoglicosídeos é a habilidade de produzir doenças renais estruturais e funcionais. A ototoxicidade é rara e pode levar algum tempo para ser aparente, e, conseqüentemente, difícil de ser demonstrada em RN, além de ser irreversível. Concluíram que os antibióticos têm sido úteis para o tratamento da sepse neonatal, reduzindo a morbidade e mortalidade por infecções neonatais. No entanto, a prevenção da toxicidade iatrogênica é possível, desejável e essencial.

Kakigi et al. (2000) provocaram lesão coclear bilateral por superdosagem de amicacina em chinchilas adultas. Os resultados foram pesquisados por meio de PEATE, mapeamento cortical, e estudo morfológico. A amicacina produziu lesões de diferentes graus nas células ciliadas cocleares. Encontraram lesões de CCE acompanhadas ou não de lesões de CCI, na base da cóclea ou em toda a sua extensão.

Vallejo et al. (2001) encontraram incrementos nas respostas de EOAPD em pacientes expostos a amicacina, antes de lesão coclear definitiva. Acreditaram que o som proveniente da sonda foi captado por células vizinhas de regiões silenciosas, hipofuncionantes ou lesadas, com maior facilidade, explicando os incrementos das EOAPD como uma forma de irritação das CCE previamente à lesão. Concluíram que a amicacina pode causar lesão subclínica, mesmo quando utilizada em períodos curtos.

Campbell (2004) relatou que as EOA detectam precocemente a ototoxicidade, propiciando ao médico e ao paciente a opção de mudança de tratamento antes que ocorram mudanças irreversíveis nas faixas de frequência da fala. As EOAPD

parecem indicar mudanças antes das EOAT, devido a maior sensibilidade de medida em altas frequências, onde a lesão por aminoglicosídeos se inicia. Além disso, as EOAPD também podem indicar o grau e a configuração da perda auditiva, se não for possível obter limiares por audiometria comportamental. A desvantagem das EOA é o impedimento de sua realização na vigência de otite média. Ressaltou, ainda, a importância de um exame audiométrico de base antes do início da medicação ototóxica, a fim de se comparar seus resultados, durante e posterior ao seu uso.

Fischel-Ghodsian (2004) afirmaram que o prejuízo renal pela administração de aminoglicosídeo, geralmente, é reversível, enquanto que do vestibular e do auditivo são frequentemente irreversíveis. A amicacina, a neomicina e a kanamicina provocam prejuízo predominantemente coclear, enquanto a tobramicina pode afetar a porção coclear e vestibular. Relatou que estimativas americanas mostram que pelo menos de 2% a 5%, e em alguns estudos 25%, dos pacientes tratados com aminoglicosídeos desenvolvem perda auditiva significativa. Pesquisas recentes com mutações mitocondriais, como a mutação A1555G em 12S gene ácido ribonucleico ribossômico, as sugerem como um fator predisponente para a ototoxicidade por aminoglicosídeos. Podem ser evitadas por meio de pesquisa de história familiar e de triagem molecular. A susceptibilidade genética pode ter múltiplos níveis, incluindo a utilização da droga em si, sua interação na célula, ou o nível de resposta do tecido ao prejuízo.

Rotstein e Mandell (2004) informaram que os aminoglicosídeos são agentes bactericidas contra os patógenos aeróbicos gram-negativos. A amicacina é mais ativa contra *mycobacterium avium intracellulare* e outros, como *nontuberculosis*

mycobacteria. A vancomicina pode ser associada à gentamicina para combater sérias infecções por *staphilococo*. Afirmaram que as maiores toxicidades por aminoglicosídeos são a nefrotoxicidade, com incidência de 15%, seguida pela ototoxicidade, representada por 5% de perda auditiva e 3% de vestibulotoxicidade. Contudo as incidências são controversas, pois investigadores chegaram a encontrar 41% de pacientes acometidos por ototoxicidade, quando considerada mudança de limiar audiométrico de pelo menos 15 dB. Relataram, ainda, que a ototoxicidade pode ser reduzida com a prevenção da disfunção renal, mas que não pode ser eliminada completamente.

Schacht (2004) definiu ototoxicidade como a mudança permanente de limiares audiométricos, resultado irrevogável de perda de CCE e de algum grau de perda de CCI. Estudos em animais mostraram que a ototoxicidade progride das frequências altas para as baixas, correspondendo à perda de células ciliadas da base para o ápice da cóclea, sugerindo maior vulnerabilidade das CCE. As CCI são afetadas, posteriormente, com a continuidade do aminoglicosídeo, ou devido ao uso de doses elevadas do medicamento. Apontou que pesquisas recentes revelam que a entrada lenta de aminoglicosídeos dentro das células ciliadas não é suficiente, para induzir ototoxicidade. Pesquisas científicas básicas têm defendido a hipótese de formação de radicais livres de oxigênio, derivados de complexos aminoglicosídicos ligados ao ferro dentro das células, como o evento final da indução da morte celular. Os radicais livres têm sido usados, convincentemente, para explicar a toxicidade preferencial da CCE sobre a CCI e o gradiente de progressão de lesão da base para o ápice das células cocleares. Informou, ainda, que os aminoglicosídeos podem causar prejuízo temporário ou permanente na função coclear. A temporária ocorre pelo

bloqueio dos canais de cálcio usados para a geração do receptor ou do potencial de ação. A permanente ocorre quando a droga penetra nas células ciliadas, resultando em morte celular por apoptose e possível necrose do mecanismo celular.

No Brasil, Oliveira e Bernal (2006) relataram seus experimentos com ototóxicos, e consideraram que orientações sobre a exposição a ruído, a associação com diuréticos, a não utilização dos aminoglicosídeos em pacientes com problemas hepáticos e renais, em pacientes muito jovens ou com idade avançada, e durante a gravidez, são importantes. As formas de prevenção são a administração da droga nas doses apropriadas, selecionando-se a menos tóxica, monitorando a função auditiva, e a utilização da droga pelo menor tempo possível. Afirmaram ainda, que se o prejuízo ototóxico for incompleto, pode haver reversibilidade de 10 a 15% com a suspensão da droga, dependendo da droga e dos fatores de risco. Afirmaram que o monitoramento auditivo de ototóxicos em crianças pequenas pode ser feito pelo PEATE ou EOA, os quais avaliam o mecanismo coclear bioativo correspondente à contração das CCE da cóclea.

3.3. Ototóxicidade em recém-nascidos

Mazzei et al. (1976) pesquisaram os efeitos da amicacina em diferentes pacientes, e afirmaram que a imaturidade renal, que é característica em RN, especialmente nas duas primeiras semanas de vida, diminui a taxa de excreção urinária da droga. A amicacina cruza a placenta no final da gestação, e altas concentrações são encontradas no cordão umbilical do feto duas a três horas após

uma dose intramuscular dada à mãe durante o trabalho de parto. Com as recomendações de dosagem, modo de administração, e máximo de duas semanas de tratamento, a amicacina não produz efeito tóxico auditivo ou vestibular em pacientes com infecções do trato genito-urinário.

Em 1979, Finitzo-Hieber et al. realizaram estudo prospectivo em 347 RN submetidos à antibioticoterapia com gentamicina e kanamicina. Os autores os acompanharam até os quatro anos de idade, quanto ao desempenho audiométrico e vestibulométrico. Não encontraram evidências de que as drogas estudadas sejam a causa de deficiência auditiva sensorineural. Os autores sugeriram a avaliação audiológica logo após a ingestão das drogas.

Hesseling et al. (1990) acompanharam 816 crianças tratadas com amicacina, sendo 537 tratadas por cinco dias em média, quando RN. As crianças foram triadas por meio de audiometria comportamental por tom puro, em campo, nas frequências de 250, 500, 4.000, e 8.000 Hz, e timpanometria. Na impossibilidade de realização da audiometria comportamental, aplicou o PEATE. Dos RN tratados, 34,6% foram prematuros pequenos para a idade gestacional (PIG). Concluíram que o uso da amicacina em um grande hospital geral não induziu a resistência bacteriana, e que a droga não esteve associada a efeitos colaterais significantes, quando usada apropriadamente.

Langhendries et al. (1993) pesquisaram 24 RN do sexo masculino, sem indicadores de risco ou intercorrências, submetidos à amicacina, sendo que 12 tomaram uma dose ao dia, e 12, duas doses ao dia. Foram comparados com oito RN

saudáveis e submetidos ao PEATE antes da antibioticoterapia e nove dias após seu uso. Encontraram latências de onda V maiores com a diminuição da intensidade de estímulo para ambas as orelhas, com o decorrer do tempo. No entanto, não observam diferenças entre os resultados obtidos antes e nove dias após o uso do aminoglicosídeo. Não detectaram alterações ao PEATE nos RN pesquisados. Concluíram que a amicacina não provoca ototoxicidade em RN sem fatores de riscos ou intercorrências neonatais.

Zorowka et al. (1993) compararam os resultados das EOAT de 45 RN saudáveis aos de 59 RN com infecção perinatal, tratados com ampicilina e cefaloxicina ou aminoglicosídeo. Os RN foram avaliados antes e nove dias após a antibioticoterapia. Os RN de ambos os grupos apresentaram aumento nas respostas e maior reprodutibilidade na segunda etapa de avaliação. No entanto, as respostas são maiores no grupo de RN saudáveis nas duas etapas. Afirmaram que os aminoglicosídeos causam, inicialmente, prejuízo reversível nas CCE. A junção da membrana das CCE provoca mudanças no canal de íons das próprias células, na região basal da cóclea. Os prejuízos irreversíveis resultam do transporte de aminoglicosídeos dentro das CCE e o seu acúmulo na superfície interna. Esta alteração pode levar a perda auditiva em frequências altas, detectada clinicamente pelas EOA. Concluíram que os antibióticos utilizados na dosagem utilizada não provocaram perda auditiva nos RN avaliados. Entenderam que os menores valores de amplitude e reprodutibilidade das respostas, no grupo tratado, deram-se pelas condições clínicas das modificações fisiopatológicas da infecção perinatal adquirida. A situação pode levar a disfunção coclear, demonstrando a vulnerabilidade da orelha interna frente a situações metabólicas críticas.

Scott e Griffith (1994) realizaram um estudo de revisão de literatura sobre a ototoxicidade clínica e concluíram que existe um risco real de perda auditiva sensorineural em RN, cuja causa, é indubitavelmente multifatorial. Sugerem diminuição de exposição a ruído e uso de diuréticos de alça, os quais podem potencializar o risco. Acreditam que com a descoberta de novas e mais poderosas drogas, o problema da ototoxicidade tem se tornado cada vez mais inquietante.

Os estudos de Henley e Rybak (1995) mostraram que a orelha interna em desenvolvimento é mais susceptível a fatores externos ou internos do que a orelha interna do adulto. Os efeitos extrínsecos, como exposição ao ruído, deficiência tireoideana, antibióticos ototóxicos, e diuréticos de alça, durante períodos críticos do desenvolvimento, podem produzir destruição de estruturas cocleares e perda auditiva severa em mamíferos, inclusive no homem. O desenvolvimento do mamífero, incluindo o feto humano, passa por um período de extrema imaturidade das vias auditivas. O período crítico de desenvolvimento é o de maior vulnerabilidade a agentes ambientais, incluindo ruído e ototoxinas. Devido às taxas de morbidade e de mortalidade de RN humanos prematuros, e ao fato de que o desenvolvimento auditivo humano continua no 3º trimestre de gestação, os RNPT são sujeitos a traumatismos acústicos ambiental na UTI, os quais podem ser potencializados pela administração de drogas ototóxicas no período pré-natal, pela mãe, ou por ele próprio no pós-natal, acarretando seqüela patológica.

Martinez Cruz et al. (1996) estudaram 100 crianças, com idade média de 16 meses, provenientes de UTI neonatal, sendo 50 com perda auditiva e 50 ouvintes. Selecionaram crianças sem antecedentes familiares de DA, síndromes genéticas de

alterações de ouvido, ou antecedentes de infecção materno-fetal do primeiro trimestre de gravidez. Realizaram PEATE e audiometria comportamental trimestral no primeiro ano, e semestral após. Os fármacos amicacina e furosemida foram associados a 24% dos casos de deficiência auditiva. Sugeriram que a utilização da amicacina deve ser criteriosa, com acompanhamento da função sérica, provas de função renal, além de atenção à susceptibilidade genética para a ototoxicidade. Relataram que a fisiopatologia da disfunção auditiva em crianças provenientes de UTI Neonatal difere em múltiplos fatores. No entanto, a DASN profunda bilateral irreversível é sua expressão máxima, devido ao seu comprometimento no desenvolvimento de linguagem. Ressaltaram que fatores como hipóxia, hiperbilirrubinemia, baixo peso, dentre outros, podem produzir, ou até aumentar, a lesão nas células ciliadas. Sugeriram acompanhamento audiológico para minimizar o risco potencial de prejuízo auditivo.

Barradori et al. (1997) acompanharam crianças com idade gestacional inferior a 34 semanas. O grupo de estudo constou de oito crianças com DASN progressiva bilateral. Montaram dois grupos controle, sendo um com 16 crianças de peso e idade gestacional semelhantes, com indicadores de risco para DA. O outro foi de crianças tratadas com ototóxicos. No estudo, encontraram associação de DASN com fatores de risco perinatal. A ototoxicidade, principalmente por aminoglicosídeos e furosemida, parece relacionada à administração prolongada e a altas doses. No entanto, afirmaram que aqueles que foram acometidos por infecções neonatais apresentam intercorrências, não podendo atribuir ao uso do antibiótico isolado a causa da DASN. Seus estudos sugeriram que, em condições clínicas predisponentes, o risco de DASN aumenta com a administração de drogas ototóxicas, especialmente,

quando associados a furosemida. Aconselharam o acompanhamento de crianças pré-termo, doentes, uma vez que os casos de DA foram tardios e, na maioria, bilateral e severa.

Kotze, Bartel e Sommers (1999) estudaram o PEATE de 40 RN, tratados com amicacina, tendo sido administrada uma ou duas vezes ao dia. Realizaram um exame 24 horas após a primeira administração, e o segundo, um ou dois dias após o término da administração. Oitenta por cento dos RN retornaram para acompanhamento. Observaram diferença significativa para diminuição de latência do PEATE com o tempo em ambos os grupos. Houve diminuição de limiar, sempre menor que 15 dB, entre a primeira e a segunda avaliação, para ambas as orelhas. Houve diminuição do limiar do PEATE no acompanhamento em um caso. Relataram que a amicacina administrada em RNT tem toxicidade semelhante se administrada uma ou duas vezes ao dia.

Meyer et al. (1999) pesquisaram 777 recém-nascidos de alto risco para deficiência auditiva, utilizando PEATE automático e/ou EOAT. Destes, 60,3% foram submetidos a medicamentos ototóxicos, sendo que 7,9% tiveram PEATE alterado na primeira etapa da avaliação. No reteste, 5,3% foram confirmados. Comentaram, ainda, a presença de outros indicadores de risco para DA nos RN com perda auditiva. Afirmaram que a concentração sérica de aminoglicosídeo foi estritamente monitorada, podendo ter evitado seu efeito tóxico.

Roizen (1999) discutiu causas não genéticas da perda auditiva nas últimas décadas. Afirmou que os cuidados em UTI Neonatal evoluíram, e que, por

consequência, os RN provenientes delas, os quais poderiam não sobreviver no passado, podem adquirir perda auditiva. Nos anos 60, quando não havia a difusão das UTI Neonatais, a taxa de RN de baixo peso com DA era de 2%. Na década de 80, a taxa de crianças com DA, com baixo peso ao nascimento, foi de 19%, e de 8% com fatores perinatais. Um dos fatores perinatais importantes é a medicação ototóxica, os aminoglicosídeos e diuréticos, os quais são frequentemente usados nas UTI. No entanto, a incidência de DASN, devido aos ototóxicos, não foi clara nesta população. Muitos outros fatores associados podem também provocar a DASN. Algumas substâncias ototóxicas provocam DASN irreversível, outras podem ser reversíveis, quando interrompida a medicação. Em outras, a DASN pode não se desenvolver antes de seis meses após a exposição. As drogas que são excretadas pelo rim têm aumento do nível de poder ototóxico, podendo levar à perda auditiva. Isso pode ocorrer como idiosincrasia e susceptibilidade genética ao ototóxico. A perda auditiva causada por drogas, geralmente, é bilateral, simétrica, e de severidade diversa. Normalmente, é progressiva, sendo que as frequências altas são afetadas primeiramente. A ingestão de drogas ototóxicas pela mãe, especialmente no primeiro trimestre da gestação, também pode resultar em perda auditiva de origem pré-natal. Podem ocorrer, ainda, anomalias otológicas, como aplasia de orelha interna, perda de CCE e de CCI, anomalias de orelha média, ausência de VII e VIII nervo, displasia do órgão de Corti e diminuição do número de células ganglionares.

De Hoog et al. (2002) estudaram 11 RN expostos a concentrações séricas elevadas de tobramicina e, em três deles, não encontraram respostas de EOAT e EOAPD, em ambas as orelhas. Contudo, comentaram que os achados não foram estatisticamente significantes, talvez devido ao pequeno número da amostra. O fator

determinante de DA nesses RN pode ter sido o nível sérico elevado e a administração da tobramicina por mais de 10 dias. Esta deficiência é mais encontrada em frequências superiores a 5.000 Hz.

Tan et al. (2002) pesquisaram 101 crianças, subdivididas em três grupos expostos a vancomicina em dosagem padrão, tendo como variáveis as idades pós-conceituais na ocasião do tratamento. O primeiro, de até 28 semanas; o segundo, de 28 a 34 semanas; e o terceiro, de mais de 34 semanas. Afirmaram que a vancomicina é utilizada no tratamento de sepse neonatal, mas que a dosagem ainda é controversa, em especial para os RN prematuros, pois há poucos estudos com esta população. A preocupação reside no fato de a imaturidade da função renal em prematuros ocorrer até 34 semanas. Afirmaram que, para alguns autores, o melhor preditor para a ototoxicidade é a creatinina sérica da função renal. Concluíram que a dosagem utilizada no estudo tem concentração sérica de vancomicina aceitável na terapêutica, e que evita a possível toxicidade.

Em estudo com 625 RN, De Hoog et al. (2003) concluíram que a tobramicina e a vancomicina não são fatores determinantes para perda auditiva na população que estudaram. O nível sérico controlado e os recém-nascidos que falham na triagem com equipamento de PEATE automático apresentam outros indicadores de risco para deficiência auditiva. Comentaram, também, que a perda auditiva por ototóxicos é coclear, e que acomete frequências mais altas que as testadas pelo PEATE automático.

Miner e Faix (2004) estudaram dois RNPT, os quais receberam superdosagem de vancomicina. Empregaram a descontinuidade da vancomicina, e acompanharam sua depuração. Não observaram evidências de toxicidade renal, auditiva, ou outras. Os autores concluíram que pesquisas prévias e sua experiência com os dois RNPT sugerem que a formulação atual da vancomicina pode ser pouco associada à ototoxicidade severa. O uso do aminoglicosídeo, ou outros agentes potencialmente ototóxicos, deve ser descontinuado assim que possível, além de que haja monitoração da possível toxicidade atribuída a estes agentes.

Yoshikawa et al. (2004) investigaram 226 RN, sendo 124 saudáveis e 102 tratados em UTI neonatal. O diagnóstico foi feito com base no resultado do PEATE e exame otorrinolaringológico. Consideram PEATE normal para onda V em 35 dBNA. Encontram nove RN com alteração, sendo um (0,8%) do grupo saudável e oito (7,8%) dos RN de UTI. Os RN que falharam tiveram alta incidência de doenças infecciosas, aberrações cromossômicas, proteína C-reativa e anormalidades do sistema nervoso central. Afirmaram que a herança autossômica recessiva para o gen da surdez pode ocorrer sem outros fatores de risco para a deficiência auditiva.

Pádua et al. (2005) avaliaram 1.127 RN em berçário público de risco. Usaram as EOAPD e a pesquisa cócleo-palpebral no protocolo de triagem. Fizeram diagnóstico de DASN profunda bilateral em uma criança. Encontraram como indicadores de risco para DA mais frequentes a infecção congênita, Apgar menor que quatro no primeiro minuto, e o uso de ototóxico. Reafirmaram a grande plasticidade do sistema nervoso, principalmente, quando estimulado até os seis meses de idade.

MÉTODOS

4. MÉTODOS

4.1. Ética

Este estudo foi submetido às normas dos Comitês de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Protocolo de Pesquisa nº 882/03 aprovado em 17/09/03), da Faculdade de Medicina do ABC (protocolo nº080/2003) e do Hospital Estadual Mario Covas de Santo André (ofício D.O. nº 042/03), tendo sido aprovado nas três instituições e autorizado pelos titulares das Disciplinas de Pediatria e Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina do ABC (Anexo I, II, III, IV e V, respectivamente).

4.2. Casuística

No período de 18 de julho de 2003 a 30 de setembro de 2004, nasceram 1.924 crianças no Hospital Estadual Mário Covas de Santo André. Dessas, 1.227 (63,8%) foram saudáveis e encaminhadas à Maternidade. Para o Berçário de médio e de alto risco, e para a Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, foram encaminhadas 697 crianças (36,2%), sendo que destas, 59 (3,1%) foram a óbito. Foram submetidas à avaliação audiológica 332 recém-nascidos (RN), dos quais 128 RN eram saudáveis, e 204 RN tinham indicadores de riscos neonatais. Os dados encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1: Números e porcentagens crianças nascidas, avaliadas e estudadas de julho de 2003 a setembro de 2004, no HEMC

	Total		Maternidade (GC)		Berçário de risco (GE)	
	N	Porcentagem	N	Porcentagem	N	Porcentagem
Nascidos	1.924	100	1.227	63,8	987	36,2
Avaliados	332	17,3	128	6,7	204	10,6
Estudados	67	3,5	33	1,7	34	1,8
Óbitos	59	3,1			59	3,1

Realizou-se um estudo prospectivo com 67 RN, os quais foram separados em três grupos:

Grupo Controle (GC): Composto de 33 RN provenientes da Maternidade, sendo 19 do sexo feminino e 14 do sexo masculino.

Os RN provenientes da Maternidade foram considerados clinicamente normais e permaneceram em alojamento conjunto, do nascimento até 2 ou 4 dias.

Os critérios de inclusão para a seleção dos RN do Grupo Controle foram:

- RN filhos de mães saudáveis e sem história neurológica;
- RN de termo;
- RN clinicamente normal.

Os critérios de exclusão para este grupo foram:

- RN com indicadores de risco para deficiência auditiva, baseado nos critérios do JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING (JCIH), 2000:
 - Qualquer doença ou condição que necessite a permanência de 48 horas ou mais na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN);
 - Sinais ou outros achados associados a síndromes conhecidas que incluam deficiência auditiva condutiva ou sensorineural;

- História familiar de deficiência auditiva sensorineural permanente na infância;
- Anomalias craniofaciais, incluindo aquelas com anormalidades de pavilhão auricular e meato acústico externo;
- Infecções intra-uterinas, como citomegalovirose, herpes, toxoplasmose, ou rubéola.

No Berçário, encontraram-se os RN de risco, de onde foram formados os Grupos de Estudo.

O **Grupo de Estudo (GE)** foi constituído por recém-nascidos submetidos à antibioticoterapia ototóxica. Considerou-se a idade gestacional corrigida do RN do GE. A fim de evitar viés em interpretação com RN pré-termo e termo, dividiu-se o Grupo de Estudo em dois subgrupos:

- **Grupo de Estudo de RN Pré-termo (GEPT)**, de 32 a 37 semanas de idade gestacional, constituído por 15 RN, sendo 9 do sexo feminino e 6 do sexo masculino.
- **Grupo de Estudo de RN a Termo (GET)**, com mais de 37 semanas de idade gestacional, constituído por 19 RN, sendo 10 do sexo feminino e 9 do sexo masculino.

A idade gestacional foi estabelecida de acordo com os critérios utilizados pela equipe Neonatal da instituição na qual foi realizada a pesquisa, baseando-se na informação materna, ou no método de Capurro (1978), quando a diferença entre ambos era maior que duas semanas (Brock, 1998).

No dia da primeira avaliação, todos os RN deveriam estar com idade gestacional corrigida igual ou superior a 37 semanas e em fase de alta hospitalar.

Os critérios de inclusão dos Grupos de Estudo foram:

- RN submetidos à antibioticoterapia ototóxica por risco infeccioso, sepse ou infecção neonatal precoce;
- RN com idade gestacional superior a 32 semanas;
- RN com idade gestacional corrigida igual ou superior a 37 semanas no dia da avaliação;
- RN em fase de alta hospitalar no dia da avaliação;

Os critérios de exclusão para a seleção dos RN dos Grupos de Estudo foram:

- Presença de indicadores de risco para deficiência auditiva (JCIH, 2000), concomitante à sepse neonatal, ou infecção neonatal precoce;
- Utilização de ototóxicos que não a amicacina e/ou a vancomicina.

Desta forma, dos 1.924 nascimentos, foram avaliados e selecionados 65 RN, os quais atendiam aos critérios de exclusão e inclusão, constituindo, então, o grupo controle e os grupos de estudo.

4.3. Equipamento

Para este estudo, foi utilizado o Equipamento de Emissões Otoacústicas DP2000, *Distortion Product Otoacoustic Emission (DPOAE) Measurement System Starkey*, instalado em um computador Pentium III do tipo *laptop*, marca *Patriot*.

Os acessórios originais do equipamento de Emissões Otoacústicas Produto de Distorção (EOAPD) consistiam de: um cartão PCMCIA PC para processamento de sinal digital; um cabo de interface de sonda, conectando a sonda ao computador, também funcionando como pré-amplificador para a sonda; um pesquisador de sonda de *EOADP Etymotic* contendo dois transdutores com a função de fornecer dois tons

puros, e um microfone para gravar o sinal de entrada; uma sonda de diodo *Network*, para proteção contra danificações devido a descargas eletrostáticas; e olivas para adaptação no meato acústico externo (MAE) do tipo ER10C, com tamanhos variáveis de 3,5mm a 6mm de diâmetro para uso pediátrico.

4.4. Procedimento

Foi realizada entrevista com a mãe, indagando sobre a presença de intercorrências na gravidez, parto, e história familiar (Anexo VI). No mesmo encontro, foi explicado aos pais, oralmente e por escrito, o objetivo da avaliação audiológica e da pesquisa e foi solicitada a autorização assinada por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para a realização dos testes e inclusão na pesquisa (Anexo VII).

O prontuário do berçário foi consultado para obtenção dos dados referentes aos indicadores de risco para DA, bem como quanto a tipo, dosagem, e tempo de administração do ototóxico. [Ficha de admissão do recém-nascido (Anexo VIII), e Resumo de alta de recém-nascido de alto risco (Anexo IX)].

A indicação dos fármacos foi prescrita pela equipe de Neonatologia, e seguiu o *Manual of Drugs Used in Neonatal Care (Neofax® 2003 e 2004)* (Young e Magun, 2003, 2004). No manual Neofax®, tanto a dosagem, como o intervalo de administração de cada fármaco, foram especificados com relação à idade gestacional e dias de nascimento, a saber:

1. Amicacina:

Idade gestacional (semanas)	Idade pós-natal (dias)	Dose (mg/kg)	Intervalo (horas)
30 a 34	0 a 7	18	36
	≥ 8	15	24
maior ou igual a 35	todas	15	24

2. Vancomicina:

- Para Meningite: 15 mg/kg por dose.
- Para Bacteremia: 10 mg/kg por dose.

Idade gestacional (semanas)	Idade pós-natal (dias)	Intervalo (horas)
30 a 36	0 a 14	12
	maior que 14	8
37 a 44	0 a 7	12
	maior que 7	8
maior ou igual a 45	todos	6

A amicacina e a associação da amicacina com a vancomicina foram escolhidas como sendo os ototóxicos desta pesquisa, por serem os mais utilizados no berçário.

Foi estudada a influência dos antibióticos, dividindo o grupo de RN em dois subgrupos segundo os antibióticos utilizados, sendo um somente de amicacina (A) e o outro com amicacina associada à vancomicina (A + V). O subgrupo A + V teve sete RN, tornando o comparativo pouco confiável. Assim sendo, uniu-se os subgrupos A e A + V. A distribuição dos RN, com relação ao tipo de antibiótico utilizado e à idade gestacional, está demonstrada na tabela 2.

Tabela 2: Distribuição dos RN segundo o tipo de antibiótico e a idade gestacional

	TERMO		A		A+V		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
GEPT	0		11	42,3	3	42,9	14	21,9
GET	31	100	15	57,7	4	57,1	50	78,1
TOTAL	31	100	26	100	7	100	64	100

A amostra foi submetida à distribuição com relação ao sexo, e encontra-se na tabela 3. Houve maior número de RN do sexo feminino nos grupos e nos subgrupos, sendo que a maior diferença ficou para o GEPT.

Tabela 3: Distribuição do sexo dos RN por grupo de estudo

	GC		GE				TOTAL	
	N %		GEPT		GET		N %	
			N	%	N	%		
Feminino	19	57,6	9	60	10	52,6	38	56,7
Masculino	14	42,4	6	40	9	47,4	29	43,3
Total	33	100	15	100	19	100	67	100

Os RN foram avaliados no dia da alta hospitalar, e reavaliados de 15 a 40 dias após.

A medida de cada ponto de frequência envolveu a apresentação de dois tons puros primários, f1 e f2. Para esta pesquisa, seguiu-se o padrão sugerido pelo fabricante do equipamento, ou seja, relação das frequências f2 / f1 igual a 1,2 e intensidade dos estímulos, respectivamente, de 65 e 55 deciBell Nível de Pressão Sonora (dBNPS). A duração do sinal emitido foi de dois segundos, sendo captado no MAE. A gravação do sinal captado no MAE foi transformada em frequência principal, e foram extraídas quatro informações para a confecção do traçado e da avaliação. As informações consistiram dos níveis primários *Level 1* (L1) e 2 (L2), em dBNPS, para o ponto de entrada do microfone; o nível de produto de distorção; e o

nível de ruído de fundo, em dBNPS, ao redor da área de frequência do produto de distorção.

Os pais receberam o resultado da avaliação, além de uma orientação sobre o desenvolvimento das funções auditivas e de linguagem infantil (Anexo X)

O primeiro teste de EOA foi realizado na Maternidade ou no Berçário, em quarto silencioso, no próprio berço (marca FANEN), durante o intervalo das mamadas para evitar agitações devido à fome e/ou sono, além de se promover o sono pós-prandial.

O nível sonoro das salas variou de 58 a 60 dBNPS, em escala A, para respostas lentas do medidor sonoro.

Os RN do grupo controle (GC) foram avaliados, no primeiro momento, com 2 a 4 dias de vida, época de alta dos RN sem intercorrências. Os exames foram efetuados em sala silenciosa da maternidade. Os RN foram transportados e avaliados no próprio berço. Os RN do Grupo de Estudo (GE) obtiveram alta com mais dias de vida. Este fato fez com que os RN do GE tivessem a primeira avaliação auditiva com mais dias de vida do que os RN do GC. As avaliações foram realizadas no berço (marca FANEN) do RN localizado na sala de médio risco do berçário.

As EOAPD foram pesquisadas nas frequências f_2 : 2.016, 3.000, 3.984, 6.000, 8.016, e 9.984 Hz, com o equipamento DP2000 Starkey, sempre pela pesquisadora. Estas frequências f_2 , na razão $2f_1-f_2$, permitiram a obtenção do produto de distorção nas frequências (DP Freq): 1.358, 1.969, 2.672, 4.031, 5.297, 6.703 Hz. A intensidade das frequências foi de 65 dBNPS, para f_1 e de 55 dBNPS, para f_2 . Tanto a razão, como as intensidades, são descritas pelo manual de instruções do

equipamento, e, para alguns autores, como as de melhores resultados em humanos (Gorga, 1997; Hall, 2000)

No segundo momento de avaliação, os RN compareceram após 15 a 30 dias da alta hospitalar. Os RN permaneceram no colo da mãe. As EOAPD foram realizadas com o mesmo equipamento, nas mesmas frequências do primeiro momento, pela pesquisadora, e em sala silenciosa no Ambulatório de Potenciais Evocados da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina do ABC, localizado no Hospital Estadual Mário Covas (HEMC), na cidade de Santo André (SP).

Em ambos os momentos de avaliação, as frequências ausentes ou diminuídas eram retestadas individualmente, no mesmo registro, pelo menos três vezes, para que fosse confirmada a resposta. Optou-se por este procedimento, para que eventuais movimentações ou os ruídos fisiológicos, não prejudicassem a obtenção de respostas reais.

O nível sonoro da sala variou entre 59 e 62 dBNPS, em escala A, para respostas lentas do medidor do nível sonoro.

Obedecendo a recomendações nacionais e internacionais, os pacientes que foram tratados com medicação ototóxica, ainda, que passassem na primeira fase da avaliação, foram orientados a comparecer ao Ambulatório de Audiologia do HEMC para acompanhamento da função auditiva e de linguagem, por serem portadores de indicadores de risco para a deficiência auditiva, segundo o JCIH (2000) e o Comitê Brasileiro de Perdas Auditivas na Infância (2000).

4.5. Fluxograma do estudo

Legenda:

EOAPD: Emissão otoacústica produto de distorção

GC: Grupo Controle

GEPT: Grupo de Estudo Pré-termo

GET: Grupo de Estudo a Termo

IRDA: Indicadores de risco para deficiência auditiva

RCP: Reflexo Cócleo-Palpebral

RN: recém-nascido

4.6. Metodologia Estatística

Os dados foram tabulados e comparados estatisticamente pelo testes de Análise de Variância e pelo teste de distribuição t (Student), com a finalidade de cumprir o objetivo.

O teste de **Análise de Variância (ANOVA)** é indicado para comparação de três ou mais grupos de informações com nível de mensuração numérica. A Anova possibilita testar mais de um efeito com um único modelo. O objetivo da Anova é verificar variações entre médias de grupos de amostras, que podem ser independentes e/ou pareadas. Quando há variação média, significa que alguma amostra tem variações diferentes, necessitando, então, de outra Anova para comparação de pares. O uso da Anova indica a probabilidade de não existir diferença entre os grupos. Utilizamos o nível de significância de 5% para cada teste.

O teste de **distribuição t (Student)** é indicado para amostras pequenas, e é usado para comparar duas amostras, duas colunas de dados entre si, ou amostra única comparando-se a média da mesma com uma média hipotética teórica da literatura, ou outro experimento. O teste t usa a diferença entre médias de dois grupos e o erro padrão das diferenças médias entre eles.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

De acordo com o postulado no objetivo deste estudo, os recém-nascidos (RN) foram submetidos a avaliações em dois momentos:

- 1º momento: avaliação das Emissões Otoacústicas Produto de Distorção (EOAPD), e pesquisa de reflexos motores e reflexos pós-estimulação com instrumentos musicais no dia da alta hospitalar.
- 2º momento: avaliação das EOAPD de 15 a 40 dias após a alta hospitalar.

Os RN do grupo de estudo (GE) foram submetidos à antibioticoterapia ototóxica com amicacina e/ou vanconicina. Os antibióticos foram administrados por um período que variou entre 07 e 27 dias, com média de 9,5 dias.

Aplicou-se o teste t-independente para fins descritivos na distribuição dos tipos de antibióticos, e não foram observados indícios de diferenças para os RN tratados com amicacina, nem para os tratados com amicacina e vancomicina. Em função disso, a composição dos grupos comparativos ficou da seguinte forma:

1. Grupo Controle (GC): 33 RN.
2. Grupo de Estudo pré-termo (GEPT): submetidos à antibioticoterapia e à idade gestacional de 32 a 37 semanas: 15 RN.
3. Grupo de Estudo à termo (GET): submetidos à antibioticoterapia e à idade gestacional corrigida superior a 37 semanas: 19 RN.

5.1. Idade gestacional

Os exames foram realizados no dia da alta hospitalar. A idade média para a avaliação do GC foi de 2,5 dias de vida, enquanto que a do GEPT foi de 31,4 e a do GET foi de 24,6 dias de vida, para o primeiro momento de avaliação. A grande diferença na idade pós-natal, em dias, é explicada pelo fato de os RN do GC não terem sofrido intercorrências, e terem tido alta entre o segundo e o quarto dia pós-nascimento. Os grupos de estudo GEPT e GET ficaram internados pelo tempo necessário até o completo restabelecimento, fazendo com que a idade pós-natal fosse maior nesses grupos (Tabela 4)

Tabela 4: Idade pós-natal no primeiro momento de avaliação no grupo controle e nos grupos de estudo (em dias)

Estatística	GC	GEPT	GET
Média	2,53	31,44	24,63
Desvio-padrão	0,63	17,35	20,36
Tamanho	33	15	19

5.2. Ausência de respostas à EOA

Foram estudadas as frequências nas quais não houve respostas à EOA. Na tabela 5, encontram-se as frequências onde ocorreram falhas de respostas à EOA, e o número de recém-nascidos que não apresentaram respostas nessas frequências.

Tabela 5: frequências que apresentaram ausência de resposta, nos 3 grupos estudados (por orelha)

Frequências (Hz)	GC	GE		TOTAL
		GEPT	GET	
9.984	6	4	2	12
8.016	1	3	1	5
6.000	1	2	1	4
3.984	4	3		7
3.000	2		1	3
2.016	2	2	1	5
Total	16	14	6	36

A frequência de 9.984 Hz foi a que mais apresentou respostas ausentes, ocorrendo em seis orelhas no grupo GC, quatro no GEPT, e duas no GET. No total, 36 orelhas não tiveram resposta em ao menos uma das seis frequências estudadas.

Analisa-se, nas tabelas 6 e 7, a quantidade de frequências que não apresentaram respostas por orelha, e em cada grupo.

Tabela 6: número de frequências que apresentaram ausência de resposta na orelha direita por grupos

Frequências ausentes	GC	GE		TOTAL
		GEPT	GET	
1	5	3	2	10
2	2	1		3
3		1	1	2
4		2	1	3
5		2	1	3
6	2		1	3
Total RN	9	9	6	24

Nota-se maior incidência de ausência de respostas de uma única frequência por orelha, sendo o grupo controle, com cinco orelhas, o que apresentou mais ausências. Um total de 24 orelhas direita, não apresentou resposta para alguma frequência.

Tabela 7: número de frequências que apresentaram falha na orelha esquerda, por grupos

Frequências ausentes	GC	GE		TOTAL
		GEPT	GET	
1	7	2	2	11
2	2	1		3
3	2	1	1	4
4	1		2	3
5		2	2	4
6	2	2	1	5
Total RN	14	8	8	30

Na tabela 7, verifica-se que a maior incidência de ausência de resposta na orelha esquerda é para uma única frequência e é maior no GC, com sete ausências, sendo seguida por ausência em duas, três, e seis frequências. Não foi encontrada resposta de EOAPD, em alguma frequência, em 30 orelhas esquerda.

5.3. Amplitude de EOAPD

Com a finalidade de cumprir o objetivo deste estudo e visando reduzir a eliminação dos casos por ausência de respostas nas diversas combinações, foram analisadas as médias das amplitudes das EOAPD, em cada frequência pesquisada, comparando-se a orelha esquerda, a direita, e os dois momentos de avaliação.

Para as análises das médias e desvios-padrão das amplitudes das f2 testadas, foram analisados isoladamente os grupos, os momentos de teste, a orelha direita, a orelha esquerda, além das combinações de grupo, e o momento de teste, grupo e orelha direita e esquerda, e momento de teste e orelha direita e esquerda.

Para a combinação de grupos, de momentos de teste, orelha direita, e orelha esquerda, aplicou-se o teste de Análise de Variância (ANOVA), com nível de significância de 5%.

A tabela 8 mostra a média e os desvios-padrão das amplitudes das EOAPD nas frequências estudadas, para os três grupos e nos dois momentos de avaliação.

Tabela 8: Médias e desvios-padrão das amplitudes (em dB) das EOAPD nas diferentes frequências (Hz) para os três grupos e nos dois momentos de avaliação

Grupo	Freq (Hz)	1º momento						2º momento					
		9.984	8.016	6.000	3.984	3.000	2.016	9.984	8.016	6.000	3.984	3.000	2.016
GC	Média (dB)	3,4	9,5	12,5	8,4	7,3	11,7	8,6	15,7	18,7	13,8	11,4	13,9
	Desvio-padrão	6,8	6,9	7,5	7,1	6,6	6,5	7,5	6,5	5,5	5,7	5,8	5,2
	N	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41
GEPT	Média (dB)	4,1	8,5	11,7	6,7	6,3	10,8	7,1	10,5	13,4	10,1	8,9	14,9
	Desvio-padrão	6,3	6,6	5,1	6	4,4	4,7	6,3	6,1	4,7	4,3	4,7	5,4
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
GET	Média (dB)	11,9	16	18,2	13,3	10,2	14,6	11,6	16,9	20	14,1	13	16,8
	Desvio-padrão	7,5	5,9	5,4	5,1	5,1	5,1	7,7	6,5	6,1	5,1	3,5	5,9
	N	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
IC	GT	2,12	2,13	2,34	2,19	2,04	2,02	2,32	2	1,69	1,78	1,79	1,6
	GEPT	3,01	3,15	2,44	2,86	2,09	2,22	3,02	2,88	2,25	2,02	2,25	2,57
	GET	2,65	2,08	1,92	1,78	1,81	1,78	2,71	2,29	2,16	1,78	1,23	2,07

Legenda: Freq. = Frequência, IC= Intervalo de Confiança

Nota-se, em vermelho as maiores amplitudes, seguidas pelos números em laranja, amarelo, verde, azul claro; e as de menor amplitude, em azul escuro.

Observa-se na tabela 8, que a frequência 6.000 Hz teve maior amplitude para os três grupos em ambos os momentos, exceto para o GEPT no segundo momento. A de menor amplitude foi 9.984 Hz, exceto para o GET no primeiro momento, representado pela frequência 3.000 Hz.

As amplitudes de EOAPD foram maiores no GET para todas as frequências, em ambos os momentos de avaliação. O GEPT foi o grupo que apresentou menores amplitudes, seguido pelo GC, com amplitudes próximas ao GEPT no primeiro momento.

No segundo momento, houve maior aumento de amplitudes para o GC, continuando a apresentar amplitudes intermediárias ao GET e GEPT. Entretanto, nesse momento, mais próximas aos valores do GET (Gráfico 1).

A Tabela 9 mostra a Análise de Variância dos valores das amplitudes das diferentes frequências para os três grupos e nos dois momentos de avaliação.

Tabela 9: Análise de variância das amplitudes das frequências avaliadas nos três grupos, nos dois momentos de avaliação

Efeito	Significância de F (p)
Grupo	<0,0001 *
Momento	<0,0001 *
Frequência	<0,0001 *
Grupo x Momento	0,0003 *
Grupo x Frequência	0,0687
Momento x Frequência	0,9482
Grupo x Momento x Frequência	0,0014 *

Para melhor visualizar os resultados, o gráfico 1 demonstra as amplitudes das EOAPD nas diferentes frequências para os três grupos, nos dois momentos de avaliação.

Gráfico 1: Distribuição das amplitudes (em dB) das EOAPD nas diferentes frequências para os três grupos, nos dois momentos de avaliação

Intervalo de confiança para a média: média $\pm$ 1,96 x desvio-padrão / $\sqrt{n-1}$

As análises das amplitudes das EOAPD para cada frequência estudada isoladamente, encontram-se no Anexo XI.

A tabela 10 demonstra a hierarquia de amplitudes das EOAPD entre os grupos e para cada frequência.

Tabela 10: Comparação da amplitude das EOAPD entre os grupos para cada frequência

Frequências (Hz)	Hierarquia
9.984	GEPT < GC < GET
8.016	GEPT < GC = GET
6.000	GEPT < GC = GET
3.984	GEPT < GC = GET
3.000	GEPT < GET < GC
2.016	GEPT = GET < GC

As amplitudes das emissões do GEPT foram menores para todas as frequências. O GC teve maiores valores de amplitude que o GET, para as frequências 9.984, 8.016, 6.000, e 3.984 Hz. A mesma média de valores de amplitude de EOAPD foram encontradas no GC e no GET, para as frequências 8.016, 6.000, e 3.984 Hz.

Optou-se por comparar os valores de amplitudes do segundo momento do GC com o primeiro momento do GEPT e do GT, pois o GC foi avaliado, em sua maioria, com dois dias de vida no primeiro momento, diferindo do GEPT e do GET, os quais foram avaliados com mais de 15 dias de vida. O resultado desta comparação está demonstrado na Tabela 11, com as médias das relações sinal/ruído por frequência.

Tabela 11: Amplitude média das EOAPD do primeiro momento do GET com o segundo momento do GC

Grupos	Frequências (Hz)	Amplitudes (dB)					
		6.703	5.297	4.031	2.672	1.969	1.359
GC 2º momento	Média	8,6	15,7	18,7	13,8	11,4	13,9
	Desvio- padrão	7,5	6,5	5,5	5,7	5,8	5,2
	N	41	41	41	41	41	41
GET 1º momento	Média	11,9	16,0	18,2	13,3	10,2	14,6
	Desvio- padrão	7,5	5,9	5,4	5,1	5,1	5,1
	N	32	32	32	32	32	32

A tabela 12 mostra a aplicação da análise de variância para o índice de significância.

Tabela 12: Análise de variância da amplitude média das EOAPD do primeiro momento do GET com o segundo momento do GC

Efeito	Significância de F (p)
Grupo	0,7480
Frequência	<0,0001 *
Grupo x Frequência	0,0398 *

Não houve diferença estatisticamente significativa para as diferenças de amplitude entre o primeiro momento do GET e o segundo momento do GC. Houve significância estatística com relação à frequência, conforme estudado anteriormente.

O gráfico 2 representa a descrição dos resultados para melhor visualização.

Gráfico 2: Amplitudes das EOAPD nas diferentes frequências para o primeiro momento do GET e o segundo momento do GC (em dB)

Intervalo de confiança para a média: média $\pm$ 1,96 x desvio-padrão / $\sqrt{n-1}$

Os dados foram analisados por comparações múltiplas e verificou-se que as amplitudes aumentam em ambos os grupos, conforme as frequências f2 decrescem de 9.984 para 6.000 Hz, sendo esta a apresentar a maior amplitude. As amplitudes decrescem, então, até 3.000 Hz, aumentando novamente em 2.016 Hz. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

A preocupação com a ototoxicidade, e sua alta incidência como provável causa de deficiência auditiva (DA) em recém-nascidos (RN) aliada aos estudos controversos disponíveis despertou o interesse em pesquisar a amplitude das emissões otoacústicas produtos de distorção (EOAPD). As EOAPD analisam a integridade das células ciliadas externas (CCE) da cóclea, que são as primeiras a serem atingidas pela exposição a este agente.

Estudos nacionais e internacionais sobre a etiologia de DA, mostram incidência variável para a ototoxicidade no período neonatal. Pádua, 2005, encontrou a ototoxicidade como o terceiro indicador de risco para DA em berçário de risco. Ruggieri-Marone, Lichtig, Marone, 2002, encontraram incidência de 25,8% de infecção neonatal, e de 18,8% para o uso de ototóxicos em RN de berçário de risco, sem identificação de deficiência auditiva. Silveira, 1992, pesquisou a provável etiologia em crianças com DA profunda bilateral, e encontrou a presença de ototóxico em 8,2% dos casos estudados, enquanto Martinez Cruz et al., 1996, atribuíram a ototoxicidade a 24% das perdas auditivas em crianças provenientes de unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal. Estas diferenças, talvez, se devam a diferentes procedimentos de coleta dos dados e/ou do número de sujeitos pesquisados. As altas incidências podem ser atribuídas ao fato de que Martinez Cruz et al., 1996, pesquisaram RN em UTI Neonatal, na qual os RN são mais debilitados e mais propensos à infecção, com o conseqüente uso de antibióticos, elevando, então, a incidência de uso de ototóxicos, tornando-se uma das prováveis etiologias de DA

nessa população. (Catlin, 1985; Stringer, 1987; Branchini, 1998; Henley e Rybak, 1993, Fanos e Dall'Agnola, 1999)

Com a preocupação universal com relação à saúde auditiva, a avaliação auditiva neonatal tem sido estudada e priorizada, em especial na última década. A evolução tecnológica permite a pesquisa objetiva das perdas auditivas, desde os primeiros meses de vida, e os novos estudos de estimulação auditiva precoce fazem com que os prejuízos ao desenvolvimento de linguagem, sócio-econômico, e comportamental, sejam diminuídos (Martinez-Cruz et al., 1996; Bassetto, Chiari e Azevedo, 2003; JCIH, 2000).

Na década de 70, um aminoglicosídeo semi-sintético da kanamicina, a amicacina, passa a ser utilizada por ser eficaz no tratamento de infecções provocadas por bactérias gram-negativas. Produzem menos efeitos colaterais do que a gentamicina, anteriormente utilizada, inclusive para a audição, conforme relataram Stringer, 1987; Fanos e Dall'Agnola, 1999; Fischel-Ghodsian, 2004; Rotstein e Mandell, 2004; e Schacht, 2004.

Os aminoglicosídeos são excretados pelos rins, sendo que sua disfunção pode acarretar aumento da dosagem sérica e provocar prejuízo nas CCE, segundo Mazzei et al., 1976; Stringer, 1987; e Tan et al., 2002. A prematuridade, o baixo peso, os fatores metabólicos e o estado geral do RN, durante a exposição ao medicamento, assim como exposição materna antes ou durante a gestação, também podem contribuir para a potencialização da ototoxicidade (Mazzei et al. 1976; Catlin, 1985; Martinez Cruz et al., 1996; Barradori, 1997; Fanos e Dall'Agnola, 1999; Meyer et al., 1999; Roizen, 1999; Tan et al., 2002). Por esses motivos, Mazzei et al., 1976; e

Fanos e Dall'Agnola, 1999 alertaram que os aminoglicosídeos devem ser utilizados em dosagem adequada, cuidadosa, e somente se necessários nessa população.

Pesquisas experimentais com microscopia eletrônica, em animais, avaliados com potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE) e emissões otoacústica (EOA), evidenciam que os aminoglicosídeos afetam o perfeito mecanismo das CCE. Doses elevadas do medicamento podem provocar alterações estruturais nas CCE e células ciliadas internas (CCI), impedindo que realizem suas funções de amplificação e de transmissão dos estímulos sonoros para o sistema nervoso. Inicialmente as CCE da base da cóclea são atingidas, e então, são formadas vesículas com formação de tufo de cílios. Com a continuidade da exposição à droga, há destruição das CCI da base da cóclea, avançando para as CCE do ápice coclear e formação reticular. Estas lesões são irreversíveis e bilaterais (Zorowka et al., 1993; Lenoir e Vigo, 1996; Stringer et al., 1987; Kakigi, 2000; Orts Alborch et al, 2000; Schacht, 2004; e Oliveira e Bernal, 2006).

Os estudos em animais também mostram que os RN são mais susceptíveis do que os adultos, quando expostos a superdosagem de aminoglicosídeo. Apesar das estruturas auditivas já estarem formadas, a maturação das vias auditivas ainda não está completa, fator que pode agravar ou modificar suas características (N'guyen, Dumont e Boissier, 1980; Bernard, 1981; Henley et al., 1996). Como consequência das alterações estruturais, encontra-se a abolição ou a diminuição, tanto nos limiares de PEATE, como nas amplitudes das EOA desses animais, segundo as pesquisas de Wang e Liou, 1994, e de Kakigi et al., 2000.

As alterações provocadas pelos aminoglicosídeos em humanos, são polêmicas. As pesquisas de Hesseling et al., 1990, e de Scott e Griffith, 1994

mostraram que, quando os aminoglicosídeos são usados nas dosagens preconizadas pelos órgãos de saúde, e quando não há concomitância de outros fatores de risco, eles não são responsáveis por prejuízos auditivos. A afirmação corrobora com outros autores como Langhendries et al., 1993; Zorowka et al., 1993; Henley e Rybak, 1995; Barradori et al., 1997; Kotze, Bartel e Sommers, 1999; Meyer et al., 1999; Roizen, 1999; De Hoog et al., 2002, e De Hoog et al., 2003, os quais encontram alterações em PEATE quando os aminoglicosídeos são utilizados com outros indicadores de risco para DA.

O tempo de tratamento com ototóxico, nesta casuística, foi de sete a vinte e sete dias, de acordo com a prescrição médica do berçário. Os RN que apresentavam risco infeccioso, com hemograma e reação de cadeia de polimerase (PCR) compatíveis ao quadro infeccioso, foram medicados com amicacina por 7 dias. Após o resultado da hemocultura, de 5 a 7 dias pós-coleta, a medicação era suspensa, em casos negativos. Nos casos positivos, houve reajuste do tempo de administração, ou era escolhido outro medicamento, dependendo do agente infeccioso. Para a suspensão total dos antibióticos, eram necessárias duas hemoculturas negativas.

Os RN internados em berçário de alto risco necessitam de tratamento antimicrobiano de longo espectro, o qual muitas vezes, coloca o neonatologista entre uma possível ototoxicidade e a sobrevivência da criança. O trabalho multidisciplinar pode ajudar na detecção precoce de alterações auditivas, em sua monitorização durante o tempo de administração da droga, e no acompanhamento do desenvolvimento da audição e da linguagem destas crianças, prevenindo seqüelas irreversíveis. Este acompanhamento se torna necessário, também, para as crianças cujas mães foram medicadas com ototóxicos durante a gravidez. Para tanto, deve

haver um perfeito entrosamento entre o ginecologista que realizou o pré-natal, o neonatologista, e o fonoaudiólogo. Da mesma forma, o fonoaudiólogo pode auxiliar na orientação e no acompanhamento da função auditiva, com relação ao uso repetido da drogas ototóxicas, as quais podem ter seus efeitos potencializados, especialmente, nos RNPT.

O grupo de estudo dessa casuística constou de 34 RN, subdivididos em RN pré-termo (GEPT) e a termo (GET). Optou-se por subdividir o GE, pois as pesquisas de Zorowka et al., 1993; Smurzynski, 1994; Quiñónez e Crawford, 1997; Orts Alborch et al., 2000; e Bassetto, Chiari e Azevedo, 2003 fazem referência à imaturidade das funções auditivas em RNPT, registrada pelo aumento da amplitude das EOA e pela diminuição de latência do PEATE, com o passar dos dias.

Com a finalidade de descartar possível imaturidade do sistema auditivo, consideramos RN com idade gestacional corrigida maior que 37 semanas, na data de avaliação. Mesmo assim, não consideramos recém-nascidos de prematuridade extrema, selecionando os RN com idade gestacional superior a 32 semanas. Excluímos RN com quaisquer indicadores de perda auditiva que não fossem por infecção neonatal e conseqüente uso de amicacina e vancomicina, com a finalidade de avaliar as alterações causadas, unicamente, pelo ototóxico, na dosagem preconizada pelo *Manual of Drugs Used in Neonatal Care* (Neofax®), 2003/2004. Desta forma, pretendeu-se evitar falhas na interpretação dos dados colhidos, por concomitância de outros indicadores de risco para deficiência auditiva. Baseando-se na pesquisa de Zorowka, 1993, as EOAPD não foram realizadas durante o tratamento, para evitar-se que as próprias condições clínicas do paciente, devido à infecção, interferissem nas amplitudes, reduzindo-as. Mesmo tomando os cuidados

supra-citados, não foi considerada a disfunção renal, ou pesquisada a exposição materna aos aminoglicosídeos anterior à gravidez, alterações genéticas, e susceptibilidade familiar à surdez com aminoglicosídeo. Estes fatores são citados como potencializadores dos efeitos ototóxicos, conforme Mazzei et al., 1976; Catlin, 1985; Scott e Griffith, 1994; Wang e Liou, 1994; Martinez Cruz et al., 1996; Roizen, 1999; Schacht, 2004; e Yoshikawa et al., 2004.

Sendo assim, não devem ser negligenciadas as orientações aos pais e pediatras, com relação ao acompanhamento e atenção às crianças que tenham sido expostas aos aminoglicosídeos, e aos diuréticos de alça, e que tiveram alterações renais quando RN, ou cujas mães foram expostas a ototóxicos durante a gravidez. Da mesma forma, sugere-se que pesquisas nacionais, relacionem a monitorização dos níveis de toxicidade renal dos aminoglicosídeos em RN, especialmente em RNPT, com avaliação audiológica por meio de EOA e PEATE.

Segundo os autores Chang et al., 1993; Eavey, 1993; Smurzynski, 1994; Lopes Fº et al., 1996; Margolis e Trine, 1997; Popelka et al., 1998; Isaacson, 2000; Hall, 2000; e Rugieri-Marone, Lichtig e Marone, 2002, as falhas das EOA em RN podem ocorrer pela presença de vernix, efusão, ou afecções de orelha média. Essas alterações são comuns em RN, em especial nos de risco, e são absorvidos naturalmente pelo organismo até por volta do 15º dia pós-natal. Os RN que, no primeiro momento, falharam em todas as frequências, em uma ou duas orelhas, foram encaminhados ao Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital Estadual Mário Covas (HEMC), para exame físico e/ou tratamento das alterações otorrinolaringológicas, e, posteriormente, submetidos a nova pesquisa de EOAPD.

Neste estudo, os resultados foram analisados comparando-se o primeiro momento de teste, coincidente com o término da medicação antimicrobiana, com o segundo, de 15 a 40 dias após o término. O objetivo deste estudo foi o de avaliar as amplitudes das EOAPD em cada frequência pesquisada, nos dois momentos.

Conforme mostra a Tabela 1, nossa casuística contou com um número reduzido de sujeitos, comparando-se com os RN testados no total, devido às restrições aos indicadores de risco, à idade gestacional, à idade pós-natal, e pela opção ao estudo longitudinal. No início da coleta, foram selecionados todos os RN expostos aos aminoglicosídeos. Em seguida, houve uma segunda seleção para adequar os RN com relação aos critérios de exclusão. Esta seleção foi obtida por meio de pesquisa de histórico familiar com a mãe, e pesquisa de prontuário acrescido de resultado da avaliação das EOA. As mães dos RN selecionados foram, então, convidadas a participar da pesquisa, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

A população atendida em hospital público enfrenta empecilhos para o comparecimento ao local de avaliação em dias pré-determinados. Os RN que foram considerados de risco tiveram alta hospitalar, em média, 11 dias pós-nascimento. Pôde-se observar que, nos dias frios e chuvosos, a incidência de não comparecimento era maior que nos dias quentes e ensolarados. Os pacientes dependiam de transporte público para o comparecimento ao retorno, e as condições do tempo influenciavam na coleta dos exames da segunda etapa, assim como o receio das mães em expor os RN, ao tempo úmido e frio que provocou evasão ao retorno.

O HEMC é um hospital de referência para procedimentos considerados de risco, tanto gestacionais e obstétricos, como para neonatais. Assim, alguns pacientes vinham de outras cidades ou regiões, dificultando o acompanhamento longitudinal. O fato ocorreu tanto para o grupo controle, como para os grupos de estudo. O maior índice de falta de adesão foi para o GC, ao qual, apesar de as mães terem concordado com a participação na pesquisa na fase de alta hospitalar, não retornaram para a continuidade. Acredita-se que, devido ao fato dos RN serem saudáveis e já terem realizado a avaliação audiológica neonatal com resultado normal, aliado a todas as dificuldades já citadas acima, o retorno tenha sido desprezado. Mesmo no dia da avaliação audiológica, quando o RN era retirado do alojamento conjunto e transportado à sala contígua ao berçário, algumas mães do GC, preferiam ficar no quarto para descansarem, mesmo sendo convidadas a assistir ao exame. Já nos GE, durante todo o tempo de internação, há uma maior conscientização aos cuidados com os recém-nascidos. As mães foram incentivadas a permanecer o máximo de tempo possível ao lado de seus filhos internados, e a acompanhar todo o tratamento, inclusive a avaliação audiológica. Comprova-se, desta forma, a eficácia das orientações relativas aos cuidados aos RN. Quando as mães são alertadas sobre os benefícios dos procedimentos, por toda a equipe envolvida, há uma maior aderência à continuidade dos tratamentos.

Com relação ao número de RN estudados, o presente estudo apresenta casuística semelhante aos estudos de Zorowka et al., 1993; Kotze et al., 1999; Ortiz Alborch et al., 2000; Raineri et al., 2001; e Azevedo e Carvallo, 2003.

Uma das maneiras rápidas, seguras e não invasivas de avaliação da audição em recém-nascidos é a utilização EOA, as quais permitem a avaliação da integridade

das CCE da cóclea (Kemp, 1978; Aran, 1990; Brownell, 1990; Oliveira, 1994; Hall, 2000 e Campbell, 2004).

Para o presente estudo, a pesquisa por meio das EOAPD foi escolhida, por permitir a identificação de alterações em porções cocleares distintas, inclusive na base da cóclea, onde os ototóxicos agem inicialmente (Campbell, 2004).

Segundo Gorga, 1997, e Hall, 2000, os ruídos fisiológicos dos recém-nascidos estão presentes nas frequências baixas, impossibilitando a obtenção de respostas em frequências menores que 1.500 Hz. Por esse motivo, optou-se pela pesquisa em frequências f2 a partir de 2.016 Hz. Segundo Henley et al., 1996, as drogas ototóxicas afetam, inicialmente, as células ciliadas externas da base da cóclea, responsáveis pelas frequências altas. Então, incluiu-se, nesta pesquisa, a frequência f2 de 9.984 Hz, por ser a mais alta que o equipamento utilizado é capaz de pesquisar.

Na casuística do presente estudo, contou-se com 67 RN, sendo 33 do grupo controle e 34 dos grupos de estudo. Foram tratados com amicacina 27 RN, e com amicacina, seguida de vancomicina, sete RN. Como não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre as amplitudes das EOAPD, optamos por não diferenciar os aminoglicosídeos utilizados (Tabela 2).

Pode ser visto, na Tabela 3, que 29 RN eram do sexo masculino e 38 do sexo feminino. Os dados corroboram com as informações de Hall, 2000, e Raineri et al., 2001; e Nóbrega, 2004, que encontraram incidência semelhante em relação ao sexo dos pacientes estudados, afirmando não ser um dado relevante.

O estudo de Azevedo e Carvalho, 2003, encontrou diferença para pesquisa de latências de EOAPD para o sexo masculino, sem ser estatisticamente significativa. Entretanto, este estudo não faz referência à amplitude de EOAPD.

Com relação à análise da idade pós-natal dos RN, no primeiro momento de teste, encontrou-se, na Tabela 4, que os RN pertencentes ao GC foram avaliados com média de dois dias de vida, sendo que a média para os outros grupos foi superior a 24 dias. Pode-se explicar o fato pela alta hospitalar de RN saudáveis ocorrer do segundo ao quarto dia de vida, quando submetidos às EOAPD. Os RN de risco, os quais pertenciam aos grupos de estudo, recebiam alta hospitalar pós-término da antibioticoterapia. Ambos os grupos, mas, em especial os RN do GEPT, ou seja, prematuros, tiveram o tempo de permanência hospitalar aumentado. Convém ressaltar que o protocolo do presente estudo, constou de RN que tivessem idade corrigida de 37 semanas completas, por ocasião do primeiro momento de teste. Desta forma, não foram considerados os RN expostos à amicacina que realizaram o exame antes de completarem 37 semanas de idade corrigida no primeiro momento de avaliação.

A tabela 5 mostra que a frequência que mais apresentou ausência de resposta às EOAPD foi a f2 9.984 Hz, seguida pela f2 3.984 Hz. Não foi possível atribuir aos ototóxicos, as ausências de respostas à frequência mais alta, devido ao fato de ter ocorrido mais no GC do que nos GEPT ou GET. Talvez, a explicação seja a de menor atividade celular nas áreas cocleares correspondentes à essas frequências. Não foram encontradas pesquisas de EOAPD, em humanos, em frequências mais altas que 8.000 Hz.

As tabelas 6 e 7 mostram o número de frequências ausentes por orelha. O maior número de ausências foi para uma frequência por orelha, e para o GC, tanto para a orelha direita, como para a esquerda. Por se tratar de frequência isolada, pode ter ocorrido por fatores diversos, como imaturidade do sistema auditivo, ou presença de ruído fisiológico apresentado pelo RN no momento da pesquisa, apesar de que, nos casos de ocorrência de ausência isolada, a frequência era retestada por, no mínimo, três vezes.

Encontrou-se, entre os dois momentos de avaliação, aumento de amplitude das EOAPD em todas as frequências, nos três grupos (Tabelas 8 e 9). Desta forma, como encontramos o aumento das amplitudes das EOAPD também nos RNT sem indicadores de risco para DA e saudáveis, acredita-se que este aumento deve-se ao amadurecimento das vias auditivas, como relatado nos trabalhos de Zorowka et al., 1993; Smurzynski, 1994; Quiñónez e Crawford, 1997; Orts Alborch et al., 2000; e Bassetto, Chiari e Azevedo, 2003. No entanto, poderia ser elucidativo se novas pesquisas comparassem RNPT com e sem disfunção renal, ou se comparasse RN filhos de mães expostas e não expostas, anteriormente, à aminoglicosídeos.

Observou-se ainda, nas mesmas tabelas, maiores amplitudes médias de resposta entre o primeiro e segundo momentos de avaliação no grupo de estudo a termo (GET), nas frequências f2 9.984, 8.016, 6.000, e 3.894 Hz, sendo estatisticamente significante somente para f2 9.964 Hz. O aumento de amplitude, nos três grupos, pode ser, mais uma vez, atribuído à maturação das funções auditivas com o passar dos dias, à reabsorção do vernix, e da efusão de orelha média, comuns em recém-nascidos, conforme afirmam Chang et al., 1993; Eavey, 1993; Smurzynski, 1994; Lopes Fº et al., 1996; Margolis e Trine, 1997; Quiñónez e

Crawford, 1997; Popelka et al., 1998; Isaacson, 2000; Hall, 2000; Rugieri-Marone et al., 2002; e Bassetto, Chiari e Azevedo, 2003.

Nota-se ainda, na tabela 8, que, nos três grupos, as amplitudes obedecem a uma ordem semelhante, sendo a maior amplitude para a f2 6.000 Hz, seguido por 8.016 Hz e 6.000 Hz, depois 3.984 Hz seguida por 3.000 Hz, e a menor amplitude para a frequência f2 9.984 Hz. Por se tratar de EOAPD e a intensidade de estímulo sonoro ser a mesma para todas as frequências, não existindo uma maior energia sonora por estímulo, acredita-se que a atividade das células ciliadas externas pode ser diferente, dependendo da região estimulada. Não foram encontrados estudos a esse respeito.

O estudo de Vallejo et al., 2001, atribuiu o aumento de amplitude das EOA como resposta de células ciliadas vizinhas às células destruídas. Nesta pesquisa, não pudemos confirmar esta teoria, pois o GC também apresentou aumento de amplitude de EOAPD. Os resultados deste estudo diferem dos de Orts Alborch, 2000 e Vallejo et al., 2001, os quais encontraram diminuição das amplitudes de EOAPD em adultos, pós-tratamento com aminoglicosídeos. Esta diferença pode ser explicada pelo fato de que ambas as pesquisas foram realizadas com adultos, fora da fase maturacional auditiva e com outro tipo de aminoglicosídeo.

A superdosagem de aminoglicosídeos em animais é responsável por alterações estruturais das CCE, com conseqüente diminuição dos limiares auditivos, fato encontrado nos estudos de Kakigi et al., 2000. Não foi encontrada diminuição nas amplitudes das EOAPD no presente estudo, provavelmente, devido ao uso da dosagem padronizada de aminoglicosídeos, concordando com Langhendries et al., 1993; Kotze et al., 1999, De Hoog et al., 2002; e De Hoog et al., 2003, os quais

relataram não haver efeitos ototóxicos da amicacina, quando utilizados em dosagens corretas. Estes autores relataram que os efeitos são mínimos em pacientes cuja função renal é normal, ou quando não há outros indicadores de risco para deficiência auditiva. O estudo de Finitzo-Hieber, 1979, confirmou a teoria, pois acompanharam até os quatro anos de idade, RN submetidos à antibioticoterapia ototóxica, e não encontraram evidências de perda auditiva sensorioneural.

Os resultados do presente estudo, em relação ao aumento de amplitude com o tempo de vida do RN, concordam com os do estudo de Zorowka et al., 1993. Os autores analisaram a função auditiva em RN com infecção perinatal por EOAT, entre a primeira e segunda dose, e após 10 dias, com o término da antibioticoterapia. Os autores também encontraram aumento da amplitude e da reprodutibilidade das EOAT entre os dois tempos de exame e relacionaram ao fato de que, no primeiro tempo, os RN são doentes, e que a orelha interna é vulnerável a situações metabólicas críticas.

Os autores Kotze, Bartel e Sommers, 1999, também encontraram melhores limiares ao PEATE em RNT tratados com amicacina. Atribuíram o fato ao tratamento e à melhora do estado geral de saúde dos RN, com conseqüente obtenção de melhores resultados das EOAT.

As menores amplitudes médias de respostas foram para o grupo de estudo pré-termo (GEPT), em todas as frequências pesquisadas, nos dois momentos. Os RN foram avaliados, no primeiro momento, no dia da alta hospitalar. Na instituição onde foi realizada a pesquisa, os RN da maternidade, ou seja, o GC, tiveram alta do segundo ao quarto dia de vida. A média de idade pós-nascimento, ao ser realizado o teste do GC, foi de dois dias e meio, enquanto que, no GET, foi de 24,6 e, no GEPT

de 31,4 dias (Tabela 4). Da mesma forma, podemos atribuir a maior amplitude das EOAPD nos RN do GET, em relação ao GC, ao maior tempo de vida, à reabsorção de vérnix, à reabsorção de efusão de orelha média, além da maturação das estruturas cocleares, concordando com outros relatos de Chang et al., 1993; Eavey, 1993; Smurzynski, 1994; Lopes Fº et al., 1996; Margolis e Trine, 1997; Quiñónez e Crawford, 1997; Popelka et al., 1998; Isaacson, 2000; Hall, 2000; Rugieri-Marone et al., 2002; e Bassetto, Chiari e Azevedo, 2003.

As tabelas 11 e 12 e a figura 2 mostram a semelhança estatística entre as amplitudes das EOAPD no primeiro momento do GET, e do segundo momento do GC, quando os RN têm a mesma idade pós-natal, comprovando as afirmações dos autores acima.

Neste estudo, encontrou-se diminuição de amplitude média para a orelha direita no GEPT, e maior amplitude para o GC, para a f2 8.016 Hz (Tabela 8 e 9), sem diferença estatisticamente significativa. Já para a frequência f2 3.000 Hz (Tabela 8 e 9), contou com significância estatística para maiores valores de amplitude da orelha direita nos dois momentos de avaliação, para os três grupos. Nesta frequência específica, os resultados são concordantes com os de Bassetto, Chiari e Azevedo, 2003, os quais, em seus estudos utilizando EOAT, registraram aumento de amplitude para a orelha direita no sexo feminino. Embora não tenha sido verificado aumento de amplitude em todas as frequências estudadas, ainda há que se notar os diferentes tipos de EOA utilizados nos dois estudos. Na EOAPD, foram avaliadas porções específicas da cóclea, permitindo que sejam analisadas frequências específicas, o que não ocorre com as EOAT, por estimularem a cóclea como um

todo. Acredita-se que as diferenças encontradas neste estudo sejam ao acaso, por terem ocorrido em apenas uma frequência.

As frequências de menores amplitudes médias foram f2 2.016 Hz, para os três grupos. As intensidades médias para os grupos foram de 15,1 dB para o GC, 12,5 dB para o GET, e 10,9 dB para o GEPT. As amplitudes cresceram em 3.000, 3.984, e 6.000 Hz, sendo a última, o pico de amplitude. As amplitudes de pico foram 22,0 dB para o GC, 22,1 dB para o GET, e 17,4 dB para o GEPT. As amplitudes decresceram em 8.016 e 9.984 Hz, para os três grupos estudados.

Resultado semelhante foi encontrado nos estudos de Coube e Costa Fº, 1998, e Raineri, 2001, que estudaram RN ouvintes e encontraram maior amplitude de resposta para a frequência f2 6.000 Hz. No mesmo trabalho, relataram outro pico em 2.000 Hz, sendo, no presente estudo, a frequência de menor amplitude média. Devido ao fato de não terem sido avaliadas frequências mais baixas que 2.000 Hz, não foram registradas médias de amplitude de EOAPD menores do que 10 dB, em nenhum dos grupos estudados.

Não podemos atribuir as amplitudes baixas na f2 9.984 Hz ao uso de ototóxicos, por terem sido rebaixadas nos três grupos, mesmo no GC, concordando com a afirmação de Gorga et al., 1997. O autor informou que as EAOPD são menores em frequências baixas, ou maiores que 8.000 Hz em indivíduos de 1 a 96 anos de idade. Não foram encontrados estudos de EOAPD, em proximidade à frequência f2 9.984 Hz.

A frequência f2 9.984 Hz foi a frequência que mais apresentou ausência de resposta, como evidenciado anteriormente, e apresentou menores amplitudes nos três grupos estudados. Pode-se questionar a sensibilidade dos equipamentos de EOA

com relação à captação de respostas cocleares nas altas frequências, uma vez que, mesmo no GC, as amplitudes foram menores. Poderia haver interferência do estímulo auditivo. Já que as frequências altas são inicialmente analisadas na base da cóclea, pode ser que o tempo entre a chegada do estímulo e a obtenção de resposta seja pequena, impedindo a captação total da resposta coclear.

Por outro lado, mesmo os valores psicoacústicos nas faixas de frequência mais altas que 8.000 Hz, obtidos por meio de audiometria, ainda não estão oficialmente normatizados. Haveria a possibilidade de uma menor atividade coclear, ou mesmo poderia haver necessidade de estímulo sonoro de maior intensidade para eliciar uma resposta coclear de amplitude semelhante às frequências entre 2.000 e 8.000 Hz.

Grande parte dos estudos com amicacina data das décadas de 70 e 80, quando a droga foi sintetizada, como os de Mazzei et al., 1976; N'guyen, Dumont e Boissier, 1980; Catlin, 1985 e Stringer, 1987. Na época, as EOAPD não estavam disponíveis. As alterações das funções auditivas eram avaliadas pelos PEATE, ou pela audiometria tonal, em pacientes adultos.

Os estudos que versam sobre o uso de amicacina, ou vancomicina, sobre reais prejuízos auditivos em RN foram raros na última década, já que parece estar estabelecido que a dosagem preconizada é eficaz, sem ser ototóxica, quando não associada a outros indicadores de risco para DA (Meyer et al., 1999), corroborando com os resultados encontrados neste estudo. Os estudos versam sobre alterações auditivas em RN, em especial para aqueles que apresentam indicadores multifatoriais para DA, como os de Henley e Rybak, 1993; Henley e Rybak, 1995; Tan et al., 2002; e Miner e Faix, 2004. Os estudos de Hesseling et al., 1990;

Martinez-Cruz et al., 1996; e Barradori et al., 1997, foram retrospectivos e avaliaram crianças que foram tratadas com ototóxicos, quando recém-nascidas. O fato é curioso, pois o uso de ototóxicos por mais de cinco dias, ainda consta na lista de indicadores de risco para DA, preconizados pelo Comitê Brasileiro sobre Perdas Auditivas na Infância (2000) e pelo Joint Committe on Infant Hearing (2000). Os estudos encontrados não relacionaram o ototóxico, isoladamente, como causa de DA.

Nos estudos de Kakigi et al., 2000 prevaleceram pesquisas com animais e superdosagens para a comprovação da ototoxicidade por aminoglicosídeos, e estabeleceram prejuízos estruturais no sistema auditivo, assim como sua regeneração.

Interessante notar que as novas pesquisas experimentais e relatos de Ernform et al., 1996 e Oliveira e Bernal, 2006, apontaram que pequenas doses de aminoglicosídeos podem oferecer proteção às estruturas auditivas, assim como os estudos de regeneração das células ciliadas em animais parecem ser uma esperança futura para as alterações das estruturas sensoriais auditivas.

Desta forma, há de se trilhar novos caminhos em relação aos estudos com ototóxicos. No entanto, os cuidados e pesquisas com relação ao seu uso, dosagem, e efeitos colaterais em RN precisam permanecer vivos.

CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

Com base nos resultados encontrados nesta casuística pode-se concluir que:

1. As amplitudes das EOAPD dos recém-nascidos do grupo de estudo pré-termo foram menores que as amplitudes do grupo controle e do grupo de estudo a termo nos dois momentos de teste.
2. As amplitudes das EOAPD dos recém-nascidos do grupo controle, do grupo de estudo pré-termo, e do grupo de estudo a termo, aumentaram no segundo momento de teste.
3. As maiores amplitudes de EOAPD, para os três grupos, foram para a frequência f2 6.000 Hz.
4. As amplitudes das EOAPD do primeiro momento de teste do grupo de estudo a termo foram semelhantes às amplitudes do segundo momento de teste do grupo controle.
5. O aumento das amplitudes das EOAPD, entre a fase de alta hospitalar e de 15 a 40 dias após, sugerem amadurecimento das estruturas cocleares na fase pós-natal, em todos os grupos estudados.
6. A administração de amicacina e de vancomicina, nas doses preconizadas pelo Neofax®, 2003/2004, não alterou as latências das EOAPD nos recém-nascidos com infecção neonatal, sem outros indicadores de risco.

REFERÊNCIAS

9. REFERÊNCIAS

Amatuzzi MG, Northrop C, Bento RF, Eavey RD. Bases histopatológicas da perda auditiva em recém-nascidos de alto risco. Arquivos. 2005;9(3);5º. Disponível em: <http://www.arquivosdeorl.org.br>.

Andrade MH, Oliveira JAA. Contribuição ao estudo da deficiência auditiva em crianças. Rev. Bras. Otorrinolaringologia. 1992;58(4):272-5.

Aran JM. The coclear amplifier. International Journal of Biology and Medicine. 1990;8(6):740-2.

Azevedo RF, Carvallo RMM. Medidas da latência as emissões otoacústicas produtos de distorção em neonatos. Rev Bras Otorrinolaringol. 2003;69(5):691-6.

Barradori C, Fawer C-L, Buclin T, Calame A. Risk factors of sensorineural hearing loss in preterm infants. Biol neonate. 1997; 7:1-10.

Bassetto MCA, Chiari BM, Azevedo MF. Emissões otoacústicas evocadas por transientes: amplitude da resposta em recém-nascidos a termo e pré-termo. Rev Bras Otorrinolaringol. 2003;69(1):84-92.

Béria, J.U., Raymann, B.C.W., Gigante, L. et al. Prevalência das perdas auditivas incapacitantes. Estudo de Base Populacional Canoas, RS, Brasil. Canoas: ULBRA, 2003 Relatório de pesquisa.

Bernard PA. Freedom from ototoxicity in a aminoglycoside treated neonates: a mistaken notion. Laryngoscope.1981;91(12):1985-94.

Bonfils P, Piron JP, Uziel A, Pujol R. A Correlative study of evoked otoacoustic emissions properties and audiometric threshold. Arch Otorhinolaryngol.1988;245:52-6.

Branchini OAG. Infecções hospitalares do recém-nascido. In: Bassetto MCA, Brock R, Wajnsztejn R. ed. Neonatologia: um convite à atuação fonoaudiológica. São Paulo (São Paulo): Lovise; 1998:147-53.

Brock R. Recém-nascido prematuro, baixo peso e retardo de crescimento intra-uterino. In: Bassetto MCA, Brock R, Wajnsztejn R. ed. Neonatologia: um convite à atuação fonoaudiológica. São Paulo: Lovise; 1998:67-73.

Brownell WE. Outer hair cell eletromotility and otoacoustic emissions. Ear and Hearing. 1990;11(2):82-91.

* De acordo com:

Guia de apresentação de dissertação, teses e monografias. Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2004.

Campbell KCM. Audiologic Monitoring for ototoxicity. In Roland P e Rutka J. ed. Ototoxicity. Canada. BC Decker Inc. 2004 section IV cap 18.

Capurro H. A simplified method for diagnosis of gestacional age in the newborn infant. J. Pediatr.1978;93:120-2.

Catlin, F.I. Prevention of hearing impairment from infection and ototoxic drugs. Arch Otolaryngol. 1985;111:377-84.

Chang KW, Vohr BR, Norton SJ, Lekas MD. External and middle ear status related to evoked otoacoustic emission in neonates. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1993;119:276-82.

Comitê Brasileiro de Perda Auditiva Infantil. Recomendação 01/99. Jornal do Conselho Federal de Fonoaudiologia. 2000;5:3-7

Coube CZV, Costa Fº AO. Emissões otoacústicas evocadas: produto de distorção em indivíduos com audição normal. Rev. Bras. Otorrinolaringologia.1998;64(4)Parte 1:339-46.

De Hoog M, van Zanten GA, Hoeve LJ, Blom AM, van den Anker. A pilot case control follow-up study on hearing in children treated with tobramycin in the newborn period. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.2002;65:225-32.

De Hoog M, van Zanten GA, Hop WC, Overbosch E, Weisglas-Kuperus N, van den Anker JN. Newborn hearing screening: tobramycin and vancomycin are no risk factors for hearing loss. The Journal of Pediatrics. 2003;41-6.

Eavey RD. Abnormalities of the neonatal ear: otoscopic observations, histologic observations, and a model for contamination of the middle ear by cellular contents of amniotic fluid. Laryngoscope. 1993;103:1-31.

Ernform P, Duan ML, Elshamy WM, Canlon B. Protection of auditory neurons from aminoglycoside toxicity by neurotrophin-3. Nature Medicine.1996;2(4):463-7.

Fanos V, Dall'Agnola A. Antibiotic in neonatal infections: a review. Drug Safety.1999;58(3):405-27.

Fischel-Ghodsian N. Genetic factors in aminoglycoside ototoxicity. In: Roland P e Rutka J. ed. Ototoxicity. Canada. BC Decker Inc. 2004 section IV cap 17.

Finitzo-Hieber T, McCracken Jr GH, Roeser RJ, Allen DA, Chrane DF, Morrow J. Ototoxicity in neonates treated with gentamicin and kanamycin: Results of a four-year controlled follow-up study. 1979;63(3):443-50.

Garcia AFD, Isaac ML, Oliveira JAA. Emissão Otoacústica evocada transitória: instrumento para detecção precoce de alterações auditivas em recém-nascidos a termo e pré-termo. Rev Bras Otorrinolaringol.2002;68(3):344-52.

Gold T, Pumphrey RJ. Hearing I: The cochlea as a frequency analyzer. Proc. R. Soc. Lond. Biol. Sci.1948;135:462-91.

Gold T. Hearing II. The physical basis of the action of the cochlea. Proc. R. Soc. Lond. Biol. Sci.1948;135:492-8.

Gorga MP, Neely ST, Ohlrich B, Hoover B, Redner J, Peter J. From laboratory to clinic: a large scale study of distortion product otoacoustic emissions in ears with normal hearing and ear with hearing loss. Ear & Hearing. 1997;18:440-55.

Hall, J.W. ed. Handbook of otoacoustic emissions. USA (San Diego) Singular Publishing Group. 2000.

Henley CM, Rybak LP. Developmental Ototoxicity. Otolaryngologic Clinics of North America.1993;26(5): 857-71.

Henley, CM, Rybak LP. Ototoxicity in developing mammals. Brain Research Reviews.1995;20:68-90.

Henley CM, Weatherley RA, Martin GK, Lonsbury-Martin B. Sensitive developmental periods for kanamycin ototoxic effects on distortion-product otoacoustic emissions. Hearing Research.1996;98:93-103.

Hesseling PB, Mouton WL, Henning PA, Kirsten GF, Spruyt LL, Schraader EB, Wessels G, Grassman R. A prospective study of long-term use of amikacin in a paediatrics department: indications, administration, side-effects, bacterial isolates and resistance. SAMJ. 1990;78:192-5.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo de 2000. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/censo/default.php>.

Isaacson G. Universal newborn hearing screening in an inner-city, managed care environment. Laryngoscope. 2000;110:881-94.

Joint Committee on Infant Hearing. Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. American Journal of Audiology. 2000;9:9-29.

Kakigi A, Hirakawa H, Harel N, Mount RJ, Harrison RV. Tonotopic mapping in auditory cortex of the adult chinchilla with amikacin-induced cochlear lesions. Audiology. 2000; 39:153-60.

Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. J.Acoust. Soc. Am. 1978;64(5):1386-91.

Kemp DT. Acoustic emission cochleography: practical aspects. Scand Audiol. 1988;[Suppl](25):71-95.

Kemp DT, Ryan S, Bray P. Otoacoustic emission analysis and interpretation for clinical purposes. *Adv. Audiol.*1990;7:77-98.

Kotze A, Bartel PR, Sommers De K. Once versus twice daily amikacin in neonates: prospectives study on toxicity. *J. Paediatr. Child Health.*1999;35:283-6.

Langhendries JP, Battisti O, Bertrand JM, François A, Darimont J, Ibrahim S, Tulkens M, Bernard A, Buchet JP, Scalais E. Once a day administration of amikacin in neonates: assessment of nephrotoxicity and ototoxicity. *Dev Pharmacol Ther;* 1993;20(3):220-30.

Lenoir M, Vigo P. Morphological indications of hair cell neodifferentiation in the organ of Corti of amikacin treated rat pups. *C R Acad Sci Paris, Sciences de la vie.*1996;319:269-76.

Lopes Fº O, Carlos R, Thomé D, Eckley C. Emissões otoacústicas transitórias e produtos de distorção na avaliação da audição em recém-nascidos com poucas horas de vida. *Rev. Bras. Otorrinolaringologia.*1996;62(3):220-8.

Margolis RH, Trine MB. Influence of middle-ear disease on otoacoustic emissions. In: Robinette MS, Glatke TJ. ed. *Otoacoustic Emissions.* USA (New York). 1997:130-50.

Martinez Cruz C, Fernández Carrocera LA, Ortigosa Corona E, Garza Morales S, Poblano A. Disfunción auditiva em niños egresados de uma unidad de cuidado intensivo neonatal. *Rev Esp Pediatr.* 1996;52 (2):123-9.

Martini A, Hatzopoulos S, Petruccelli J, Pelosi G, Kibbe K, Guerrini P, Vigi V. Transient and distortion product otoacoustic emission: Protocols applied on low-birth NICU residents. In: *International Conference on Newborn Hearing Screening Diagnosis and Intervention. Book of Abstracts.* Italy (Milan).2000.

Mazzei T, Paradiso M, Nicoletti I, Periti P. Amikacin in obstetric, gynecologic, and neonatal infections: laboratory and clinical studies. *The Journal of Infectious Diseases.* 1976;134[suppl]:374-9.

Meyer C, Witte J, Hildmann A, Hennecke K-H, Schunk K-U, Maul K, Franke U, Fahnenstich H, Rabe H, Rossi R, Hartmann S, Gortner L. Neonatal Screening for hearing disorders in infants at risk: incidence, risk factors, and follow-up. *Pediatrics* 1999; 104(40):900-4.

Miner L J, Faix, R. G. Large vancomycin overdose in two premature infants with minimal ototoxicity. *American Journal of Perinatology.* 2004;21(8):433-8.

N'guyen P, Dumont C, Boissier JR. Comparative ototoxic effects of RU 25434, amikacin and neomycin in Guinea-pigs. *Acta pharmacol. Et toxicol.*1980;46:289-92.

Nóbrega M. Estudo de deficiência auditiva em crianças e adolescentes, comparando-se os períodos de 1990 a 1994 e 1994 a 2000.[Tese]. São Paulo (São Paulo): Escola Paulista de Medicina; 2004.

Oliveira JAA. Fisiologia clínica da audição. In: Costa SS, Cruz OL, Oliveira JA. ed. Otorrinolaringologia, princípios e prática. Brasil (Porto Alegre). Artes Médicas 1994;51-65.

Oliveira JAA, Bernal TMO. Ototoxicidade de aminoglicosídeos: Prevenção e otoproteção. In Lavinsky L. Tratamento em Otologia.Brasil: ed Revinter. 2006;397-405.

Orts Alborch M, Morant Ventura A, Garcia Callejo J, Ferrer Baixauli F, Martínez Beneito MP, Marco Algarra J. Monitorización de la ototoxicidad por fármacos con productos de distorsión. Acta Otorrinolaring Esp. 2000;55(5):387-95.

Pádua F, Marone SAM, Bento RF, Carvalho RMM, Durante AS, Soares JC, Barros CR, Leone CR. Triagem auditiva neonatal: um desafio para sua implantação. Arquivos. 2005;9(3) (2º). Disponível em: <http://www.arquivosdeorl.org.br>.

Pialarissi PR, Gattaz G. Emissões otoacústicas: conceitos básicos e aplicações clínicas. Arquivos da Fundação Otorrinolaringologia.1997;1(1):1-3.

Popelka GR, Karzon RK, Clary RA. Identification of noise sources that influence distortion product otoacoustic emission measurements in human neonates. Ear Hear. 1998;19(4):319-28.

Quiñónez R, Crawford MR. Eletrophysiologic changes in preterm neonates: auditory brain stem response and distortion product otoacoustic emissions. Ann Otol Rhinol Laryngol.1997;106:721-8.

Raineri GG, Coube CZV, Costa Fº AO, Alvarenga K. Emissões otoacústicas evocadas - produto de distorção em neonatos audiológicamente normais. Rev Bras Otorrinolaringol. 2001;67(5).

Roizen N J. Etiology of hearing loss in children. Pediatrics clinics of North America. 1999;46(1):49-65.

Rotstein C e Mandell L. Clinical aminoglycoside ototoxicity. In Roland P e Rutka J. ed. Ototoxicity. Canada. BC Decker Inc. 2004 section II cap 8.

Ruggieri-Marone M, Lichtig I, Marone S. 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.

Schacht J. Mechanism for aminoglycoside ototoxicity: Basic science research. In Roland P e Rutka J. ed. Ototoxicity. Canada. BC Decker Inc. 2004 section II cap 9.

Scott PMJ, Griffith MV. A clinical review of ototoxicity. Clin Otolaryngol. 1994;19:3-8.

Silveira JAM. Estudo da deficiência auditiva em crianças submetidas a exames de potenciais evocados auditivos: etiologia, grau da deficiência e precocidade diagnóstica. [Tese]. São Paulo (São Paulo): Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1992.

Smurzynski J. Longitudinal measurements of distortion product and click-evoked otoacoustic emission of preterm infants: preliminary results. Ear Hear. 1994;5(3):210-23.

Stringer SP, Meyerhoff WL, Wright CG. Ototoxicity. In Hawke M. Diseases of the ear. EUA (New York). Gower Medical Pub.;1987; Cap. 46:1653-69.

Tan W-T, Brown N, Kelsall AW, McClure RJ. Dose regimen for vancomycin not needing serum peak levels? Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2002;87:214-6.

Tomá E, Borrelli Neto M, Rosa E, Conadini HB. Uso de drogas no período neonatal. In Leone CL, Tronchin DMR. ed. Assistência integrada ao recém-nascido. São Paulo (São Paulo). Atheneu. 1996:243-95.

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

Wang Z, Liou L. Auditory effect of kanamycin given to newborn guinea pigs whose mother received kanamycin during pregnancy. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1994;103:983-5.

Yoshikawa S, Ikeda K, Kudo T, Kobayashi T. The effects of hypoxia, premature birth, infection, ototoxic drugs, circulatory system and congenital disease on neonatal hearing loss. Auris Nasus Larynx. 2004;31:361-8.

Yoshinaga-Itano C. Successful outcomes for deaf hard of hearing children. In: International Conference on Newborn Hearing Screening Diagnosis and Intervention. Book of abstracts. 2000. Italy (Milan).

Young, T. E. e Magun B. (*A Manual of drugs used in Neonatal Care – 16ª Edition, 2003 e 17ª Edition, 2004*) Neofax 16ª e 17ª. 2003 e 2004 Acorn Publishing, Inc.

Zorowka P, Schmitt HJ, Eckel HE, Lippert KL, Schönberger W, Metz E. Serial measurements of transient evoked otoacoustic emission (TEOAEs) in healthy newborns and in newborns with perinatal infection. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1993;27(3):245-54.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Serviço de Biblioteca e Documentação. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo. 2004.

Doria Fº, Ulysses. *Introdução à Bioestatística: para simples mortais*. Negócio Editora, 2ª ed. 1999 São Paulo.

Portaria SAS/MS nº 587 de 07 de outubro de 2004.