

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP**  
**FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**ROBERTA GARCIA**

**Gentamicina no neonato: efeitos precoces e tardios sobre a audição**

**Ribeirão Preto**

**2023**

**ROBERTA GARCIA**

**Gentamicina no neonato: efeitos precoces e tardios sobre a audição**

**Versão Corrigida**

Versão original encontra-se na unidade que aloja o Programa de Pós-Graduação

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Mecanismos Fisiopatológicos dos Sistemas Visual e Audio-Vestibular.

**Orientador: Prof. Dr. Miguel Ângelo Hyppolito**

**Ribeirão Preto**

**2023**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

### FICHA CATALOGRÁFICA

Garcia, R

Gentamicina no neonato: efeitos precoces e tardios sobre a audição. Roberta Garcia; Orientador, Miguel Angelo Hyppolito. Ribeirão Preto – 2023.  
133f.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos dos Sistemas Visual e Áudio-Vestibular. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

1. Audição. 2. Perda Auditiva. 3. Neonato. 4. Gentamicina. 5. Ototoxicidade.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Nome:** GARCIA, Roberta

**Título:** Gentamicina no neonato: efeitos precoces e tardios sobre a audição

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Mecanismos Fisiopatológicos dos Sistemas Visual e Audio-Vestibular.

Aprovada em: 31/01/2023

### Banca Examinadora

Prof. Dr. Miguel Ângelo Hyppolito

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (USP)

Julgamento: Aprovada

Profª. Dra. Adriana Ribeiro Tavares Anastácio

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (USP)

Julgamento: Aprovada

Profª. Dra. Ana Cláudia Vieira Cardoso

Instituição: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Câmpus Marília (UNESP)

Julgamento: Aprovada

***DEDICATÓRIA***

*A Deus, que sempre me deu forças e  
me ensinou a nunca desistir.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Prof. Dr. Miguel Ângelo Hyppolito, que mesmo após anos acreditou em mim e na importância do meu projeto. Por ter dedicado seu tempo em orientar-me e apoiar-me nessa caminhada.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) pelo apoio para a realização deste trabalho e pelo incentivo ao desenvolvimento da Ciência no Brasil.

Aos docentes do programa que brilhantemente trouxeram suas contribuições durante o ensino das disciplinas. E a todo esforço que empenharam durante as aulas on-line em período de pandemia.

À secretária do programa Maria Cecília Onofre pelo carinho, auxílio e orientação nas dúvidas durante a pós-graduação.

Às professoras Dra. Ana Cláudia Mirândola Barbosa Reis e Juliana Cavalcante pela participação como banca no meu exame de qualificação. Cada observação contribuiu muito para o resultado final deste trabalho.

Às professoras Dra. Adriana Ribeiro Tavares Anastácio e Dra. Ana Cláudia Vieira Cardoso, que prontamente aceitaram ser parte da banca de defesa deste estudo. Abridhantaram este importante momento, ao disponibilizar seus tempos para fazer a leitura do meu trabalho e por contribuir com sugestões tão enriquecedora para este estudo.

À Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, pela oportunidade de realização do curso de Mestrado.

À Rosimeire de Jesus pela autorização concedida na coleta de dados na Maternidade Gota de Leite de Araraquara.

À fonoaudióloga e colega de trabalho Dra. Giovanna Castilho Davatz Lopes, pelos momentos de trocas e sugestões no aprimoramento deste trabalho.

A todos os pacientes e responsáveis que direta, ou indiretamente tornaram possível a realização deste trabalho, o meu muito obrigada!

Finalmente, aos meus pais que me deram à dádiva da vida.

## **RESUMO**

GARCIA, R. **Gentamicina no neonato: efeitos precoces e tardios sobre a audição.** 2023. 133f Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2023.

**Introdução** - Sendo a audição o sentido humano mais importante para a comunicação oral, ela deve ser avaliada desde o nascimento até o desenvolvimento infantil, quando na presença de riscos auditivos. **Objetivo** - Investigar os efeitos precoces e tardios sobre a audição dos neonatos que foram expostos à gentamicina no período neonatal. **Métodos** – Foram analisados dados de anamnese e de triagem auditiva de 956 prontuários de neonatos, nascidos entre 2014 e 2020, que apresentavam pelo menos um indicador de risco para a deficiência auditiva (IRDA) e divididos em 3 grupos: grupo 1 - gentamicina, grupo 2 - gentamicina e outros IRDA e grupo 3 - qualquer IRDA, exceto a gentamicina. Em um segundo momento, foi aplicado um questionário, via telefone, com as mães do grupo 1, com questões acerca do desenvolvimento auditivo e de fala. **Resultados** – No grupo 1, o índice de falha na TANU foi de 4,6%. No grupo 2, o índice de falha foi de 20,3% e no grupo 3, o índice de falha foi de 11,2%. Os três IRDA mais frequentes na população estudada foram: presença de drogas ototóxicas, TORCHS e permanência em UTIN acima de 5 dias. Analisando o potencial ototóxico dos antibióticos isolados, a amicacina mostrou-se mais ototóxica que a gentamicina, apresentando um índice de falha na TANU de 12,5 e 9,2%, respectivamente. A co-terapêutica que mais falhou na TANU, com 75%, foi a tríade gentamicina, amicacina e vancomicina. Entre os sujeitos do grupo 1, houve a confirmação do diagnóstico de perda auditiva precoce possivelmente induzida pela gentamicina em um recém-nascido (0,9%). Os achados do monitoramento audiológico entre os participantes do grupo 1, encontrou outro caso, agora de perda auditiva tardia possivelmente induzida pela gentamicina. A análise dos questionários mostrou que 11,8% das mães apresentaram queixas e foram considerados casos suspeitos de perda auditiva tardia, com orientação de procurar a UBS de origem para avaliação especializada. **Conclusão** - A gentamicina não aumenta o índice de encaminhamento para diagnóstico audiológico. Entretanto, apresentou prevalência de 1,8% de perda auditiva. Além de ter encontrado queixas em 11,8% das mães de crianças expostas a gentamicina. Portanto, deve continuar sendo considerada como indicador de risco para a deficiência auditiva e os neonatos com exposição à gentamicina devem continuar tendo sua audição monitorizada.

**Palavras-chave:** Audição. Perda auditiva. Neonato. Gentamicina. Ototoxicidade.

## **ABSTRACT**

GARCIA, R. **Gentamicin in the neonate: early and late effects on hearing.** 2023. 133f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2023.

**Introduction** - Since hearing is the most important human sense for oral communication, it must be evaluated from birth to child development, when hearing risks are present. **Objective** - To investigate the early and late effects on the hearing of neonates who were exposed to gentamicin in the neonatal period. **Methods** – Anamnesis and hearing screening data from 956 medical records of neonates born between 2014 and 2020, who had at least one risk indicator for hearing impairment (RIHI) were analyzed and divided into 3 groups: group 1 - gentamicin, group 2 - gentamicin and other RIHI and group 3 - any RIHI except gentamicin. In a second moment, a questionnaire was applied, via telephone, with the mothers of the group 1, with questions about auditory and speech development. **Results** – In group 1, the UNHS failure rate was 4.6%. In group 2, the failure rate was 20.3% and in group 3, the failure rate was 11.2%. The three most frequent RIHI in the population studied were: presence of ototoxic drugs, TORCHS and NICU stay for more than 5 days. Analyzing the ototoxic potential of the isolated antibiotics, amikacin proved to be more ototoxic than gentamicin, with a failure rate of 12.5 and 9.2% in UNHS, respectively. The co-therapeutic that most failed in UNHS, with 75%, was the triad gentamicin, amikacin and vancomycin. Among the subjects of group 1, there was confirmation of the diagnosis of early hearing loss possibly induced by gentamicin in one newborn (0.9%). The findings of audiological monitoring among the participants of group 1, found another case (0,9%), now of late hearing loss possibly induced by gentamicin. The analysis of the questionnaires showed that 11.8% of the mothers had complaints and were considered suspected cases of late hearing loss, with guidance to seek the BHU of origin for specialized evaluation. **Conclusion** - Gentamicin does not increase the referral rate for audiological diagnosis. However, it presented a prevalence of 1.8% of hearing loss. In addition to having found complaints in 11.8% of mothers of children exposed to gentamicin. Therefore, it should continue to be considered as a risk indicator for hearing loss and neonates exposed to gentamicin should continue to have their hearing monitored.

**Keywords:** Hearing. Hearing loss. Neonate. Gentamicin. Ototoxicity.



## ***LISTA DE FIGURAS***

Figura 1 – Seção transversal do ducto coclear.....	22
Figura 2 – Esquema do teste de emissões otoacústicas transientes.....	24
Figura 3 – Estrutura molecular do sulfato de gentamicina.....	50
Figura 4 – Mecanismo de ação dos aminoglicosídeos – gentamicina.....	51
Figura 5 – Antibioticoterapia para sepse neonatal.....	52
Figura 6 – Fluxograma dos critérios de inclusão e exclusão da amostra.....	70
Figura 7 – Fluxograma da divisão da amostra em grupos.....	71
Figura 8 – Otoport Lite e acessórios.....	72
Figura 9 – Tela do exame.....	73
Figura 10 – Distribuição da amostra em grupos, tendo como referência a presença ou não da Gentamicina.....	77

## ***LISTA DE TABELAS***

Tabela 1 - Significado clínico dos níveis (grau) de audição em bebês.....	27
Tabela 2 - Tipos de perda auditiva de acordo com a localização.....	27
Tabela 3 - Indicadores de risco para deficiência auditiva, na primeira infância.....	28
Tabela 4 - Indicadores de risco para deficiência auditiva, listados pelo COMUSA.....	29
Tabela 5 - Escala para acompanhamento do desenvolvimento da audição e da linguagem.....	36
Tabela 6 - Relação dos aminoglicosídeos, sua origem e ano de descoberta.....	40
Tabela 7 - Drogas ototóxicas e prováveis sítios de atuação.....	43
Tabela 8 – Comparativo das porcentagens de cada grupo e subgrupo, com base no critério <passa> <falha> da triagem auditiva neonatal.....	84
Tabela 9 – Prevalência dos IRDA associados à gentamicina (Grupo 2) e não associados à gentamicina (Grupo 3).....	84
Tabela 10 – Comparativo do resultado <falha> encontrado na presença de antibiótico e suas associações.....	85
Tabela 11 - Achados dos encaminhamentos para monitoramento audiológico.....	87
Tabela 12 – Achados dos encaminhamentos para diagnóstico audiológico.....	87
Tabela 13 - Resultado do questionário aplicado com as mães.....	91
Tabela 14 – Sujeitos que fizeram monitoramento, diagnóstico audiológico e responderam o questionário.....	93

## ***LISTA DE GRÁFICOS***

Gráfico 1 - Resultado da TANU nos neonatos expostos exclusivamente à gentamicina.....	78
Gráfico 2 - Resultado da TANU nos neonatos expostos a gentamicina e outros IRDA.....	79
Gráfico 3 - Resultado da TANU nos neonatos expostos a gentamicina e outros IRDA, que não outras drogas ototóxicas.....	79
Gráfico 4 - Resultado da TANU nos neonatos expostos a gentamicina e outros IRDA, incluindo outras drogas ototóxicas.....	80
Gráfico 5 - IRDA mais frequentes no grupo 2.....	80
Gráfico 6 - Resultado da TANU nos neonatos com qualquer IRDA, exceto o uso de gentamicina .....	81
Gráfico 7 - IRDA mais frequentes no grupo 3.....	81
Gráfico 8 - Prevalência dos IRDA encontrados na população estudada.....	82
Gráfico 9 - Número absoluto de casos associados ao uso de antibióticos ototóxicos isolados ou em associação.....	83

## ***LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS***

aABR – Resposta auditiva automatizada de tronco encefálico

AAP – Academia Americana de Pediatria

AASI – Aparelho de Amplificação Sonora Individual

AC – Audiometria Condicionada

CAE – Conduto Auditivo Externo

CEDALVI – Centro de Distúrbios da Audição e da Visão

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CMV - Citomegalovírus

CODEPEH – Comissão Nacional para Detecção Precoce de Perda Auditiva

COMUSA – Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva

dB - Decibel

dBNA – Decibel Nível de Audição

dBNPS – Decibel Nível de Pressão Sonora

ECMO – Oxigenação por Membrana Extracorpórea

EHI – Encefalopatia Hipóxico Isquêmica

EOA – Emissões Otoacústicas

EOAE – Emissões Otoacústicas Espontâneas

EOAPD – Emissões Otoacústicas Produto de Distorção

EOAT – Emissões Otoacústicas Transientes

ERO – Espécie Reativa de Oxigênio

FDA – Food and Drug Administration

HCFMRP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

HRAC – Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais

IM – Intramuscular

IRDA – Indicadores de Risco para Deficiência Auditiva

IV – Intravenoso

JCIH – Joint Committee on Infant Hearing

NA – Neuropatia Auditiva

OMS – Organização Mundial da Saúde

ONU – Organização das Nações Unidas

PEAEE – Potencial Evocado Auditivo de Estado Estável

PEATE – Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

PIG – Pequeno para a Idade Gestacional

TAN – Triagem Auditiva Neonatal

TANU – Triagem Auditiva Neonatal Universal

TORCHS – Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes e Sífilis

UBS – Unidade Básica de Saúde

UCI – Unidade de Cuidados Intermediários

USP – Universidade de São Paulo

UTIN – Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

## ***LISTA DE SÍMBOLOS***

g - gramas

Hz – Hertz

$K^{+1}$  – Potássio

Kg – quilograma

mg - miligramas

ms – milissegundos

$Na^{+1}$  - Sódio

$\leq$  - Menor ou igual

$\geq$  - Maior ou igual

$<$  - Menor

$>$  - Maior

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>20</b>
	2.1 Audição e sistema auditivo.....	21
	2.2 Emissões otoacústicas.....	23
	2.3 Perda auditiva.....	26
	2.4 Avaliação audiológica infantil.....	31
	2.5 Triagem auditiva neonatal universal.....	31
	2.6 Monitoramento audiológico.....	33
	2.7 Ototoxicidade.....	36
	2.7.1 Fisiologia.....	37
	2.7.2 Tipos.....	38
	2.7.3 Drogas ototóxicas.....	38
	2.8 Aminoglicosídeos.....	39
	2.8.1 Vantagens Terapêuticas.....	40
	2.8.2 Efeitos Adversos.....	41
	2.8.3 Detecção e Incidência.....	44
	2.8.4 Fatores de risco para a susceptibilidade.....	44
	2.8.5 Patologia.....	45
	2.8.6 Mecanismos de ototoxicidade.....	47
	2.8.7 Formação de ERO.....	47
	2.8.8 Atenuação e Prevenção da ototoxicidade.....	48
	2.9 Gentamicina.....	50
	2.9.1 Mecanismo de ação.....	51
	2.9.2 Espectro de ação.....	52
	2.9.3 Administração.....	52
	2.9.4 Distribuição.....	52
	2.9.5 Eliminação.....	53
	2.9.6 Cinética.....	53
	2.9.7 Prevenção da perda auditiva induzida por gentamicina.....	53
	2.9.8 Toxicidade.....	54
	2.9.8.1 Nefrotoxicidade.....	54
	2.9.8.2 Ototoxicidade.....	55

	2.10	Audição do neonato e Gentamicina.....	56
3		<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>66</b>
	3.1	Objetivo geral.....	67
	3.2	Objetivos específicos.....	67
4		<b>CASUÍSTICA E MÉTODO.....</b>	<b>68</b>
	4.1	Características da amostra.....	69
	4.2	Procedimento de avaliação.....	71
	4.3	Análise estatística.....	75
	4.4	Cálculo amostral.....	75
5		<b>RESULTADOS.....</b>	<b>76</b>
	5.1	Resultado da triagem auditiva neonatal universal.....	77
	5.2	Resultado do diagnóstico e do monitoramento audiológico.....	85
	5.3	Resultado do questionário.....	88
6		<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>94</b>
	6.1	Ototoxicidade da gentamicina: efeitos precoces.....	95
	6.2	Ototoxicidade da gentamicina: efeitos tardios.....	98
	6.3	Incidência de falha na TANU.....	101
	6.4	Incidência dos indicadores de risco para deficiência auditiva.....	103
	6.5	Potencial ototóxico das diversas drogas.....	104
7		<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>106</b>
8		<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>108</b>
9		<b>APÊNDICES.....</b>	<b>124</b>



## ***1. INTRODUÇÃO***

---

A audição é o sentido humano mais importante para a comunicação oral e é o primeiro dos sentidos a ter o seu desenvolvimento completo na vida intrauterina.

O sistema auditivo começa a ser formado a partir da 15ª semana de gestação, com a formação da parte estrutural da cóclea (Pujol; Lavigne-Rebillard, 1992) e se torna totalmente funcional entre a 25ª e 29ª semana de gestação, quando as células ganglionares do núcleo espiral da cóclea se conectam as células ciliadas internas, ao tronco cerebral e ao lobo temporal do córtex (Hall III, 2000).

A partir da interação com o outro, que já detém a linguagem, é que a criança consegue entender o seu universo, compreender os seus semelhantes, desenvolver e organizar pensamentos e sentimentos e adquirir conhecimento (Roslyng-Jensen, 1997). Sendo assim, uma maior exposição a experiências auditivas nos primeiros anos de vida, permite melhor organização cortical, necessária para garantir o desenvolvimento normal da audição e da linguagem (Azevedo, 2011).

Qualquer grau de perda auditiva pode resultar em danos significativos, pois interfere na percepção e compreensão dos sons da fala (Tanamati; Bevilacqua; Costa, 2012). Portanto, o diagnóstico precoce da deficiência auditiva é de fundamental importância, visando reduzir o tempo de privação sensorial do indivíduo e conseqüentemente, minimizando prejuízos na sua comunicação oral.

Com a necessidade de se obter a certificação da presença ou não de audição, desde o nascimento, instituiu-se a lei nº 12.303, de 2 de Agosto de 2010, que dispõe sobre a obrigatoriedade da realização gratuita do exame denominado emissões otoacústicas evocadas, em todos os hospitais e maternidades, nas crianças nascidas em suas dependências.

A perda auditiva é uma doença de alta prevalência, variando de um a três em cada 1000 indivíduos. Esse número aumenta na presença de indicadores de risco para deficiência auditiva (Fernandes; Nozawa, 2010).

Dentre a lista de indicadores de risco para deficiência auditiva elencada pelo Joint Committee on Infant Hearing (JCIH, 2019) destaca-se a presença da exposição a drogas ototóxicas, especialmente os aminoglicosídeos e/ou diuréticos de alça (furosemida e bumetanida), que podem provocar perturbações transitórias ou permanentes das funções auditivas e/ou vestibular (Oliveira; Canedo; Rossato, 2002).

Mousalle et al. (1997) relataram que a ototoxicidade medicamentosa deveria ter interesse médico multidisciplinar, uma vez que o uso dessas drogas pode ainda comprometer o fígado e os rins, sendo as mesmas prescritas por todas as especialidades médicas, muitas

vezes de maneira inadequada e como primeira escolha, sendo seu poder ototóxico, frequentemente negligenciado.

No que diz respeito ao estudo da ototoxicidade, existem diversas variáveis a serem levadas em consideração: tipo de agente, duração da dose, nível sérico, efeitos acumulativos da droga, presença de disfunção renal, susceptibilidade individual, dentre outros. Por isso, existem alguns aspectos que necessitam ser mais bem estudados como o caráter de reversibilidade da perda auditiva, sua evolução e manifestação tardia, as porções afetadas do sistema auditivo, o grau de progressão da alteração e o procedimento capaz de detectar o mais precocemente possível qualquer lesão auditiva (Jacob et al., 2006).

Os aminoglicosídeos causam toxicidade dos sistemas vestibular (equilíbrio) ou coclear (audição) da orelha interna em até 10% dos pacientes que recebem esses medicamentos por via intravenosa. Gentamicina, tobramicina e estreptomicina são preferencialmente vestibulotóxicas, enquanto a amicacina e canamicina são primariamente cocleotóxicas (Ariano; Zelenitsky; Kassum, 2008).

Está bem referenciado na literatura o potencial ototóxico da gentamicina na criança mais velha e no adulto, entretanto, esse efeito na população neonatal ainda é controverso. Vários estudos sugerem que nesta população, a administração da gentamicina em doses terapêuticas controladas, parece assegurar baixa ou nenhuma relação entre o seu uso e o desenvolvimento de perda auditiva.

Assim, o presente estudo visa analisar os efeitos precoces do uso da gentamicina sobre a audição dos recém-nascidos, bem como investigar uma possível manifestação tardia sobre a audição dessa população. O interesse em se estudar os efeitos da gentamicina, se deve ao fato deste ser o fármaco de primeira escolha para tratamento da sepse neonatal.

Visto que a perda auditiva em recém-nascidos é um problema de saúde pública, devido à alta prevalência e efeitos negativos no seu desenvolvimento, tornam-se fundamentais mais estudos que criem estratégias para amenizar esses efeitos negativos, seja através do diagnóstico precoce, do monitoramento audiológico, bem como da intervenção adequada dessa população.

Além de contribuir com conhecimento técnico para a comunidade científica, este estudo deixa sua contribuição para a sociedade, uma vez que desperta o olhar para a importância da audição no desenvolvimento do ser humano, do cuidado com a indicação e administração de medicamentos ototóxicos, da promoção e proteção à saúde auditiva do recém-nascido e da criança, principalmente àquelas com indicadores de risco para a deficiência auditiva.

## 2. *REVISÃO DE LITERATURA*

---

Neste capítulo, será apresentada uma síntese dos achados da literatura nacional e internacional que abordam o tema proposto neste estudo. Considerando que para melhor compreensão do tema em questão faz-se necessário estudar alguns subtemas como audição e sistema auditivo, emissões otoacústicas, perda auditiva, triagem auditiva neonatal universal, ototoxicidade, drogas ototóxicas, aminoglicosídeos, efeitos da gentamicina na audição do neonato, este capítulo encontrar-se-á subdividido em subtítulos, a fim de facilitar a compreensão do leitor.

## **2.1 Audição e sistema auditivo**

É através dos cinco sentidos que o ser humano recebe as informações do ambiente que formam sua experiência. A audição é o sentido mais importante no processo da comunicação humana, sendo que qualquer alteração no sistema auditivo, em qualquer etapa da vida, pode acarretar prejuízos a esse processo.

O sistema auditivo está localizado no osso temporal (crânio) e possui duas funções para os seres humanos: o equilíbrio, que possibilita estabilidade e locomoção; e a audição, um dos cinco sentidos, ou seja, um dos canais de aquisição de informações sobre o mundo. O sistema auditivo é dividido em três porções: a orelha externa, a orelha média e orelha interna ou labirinto.

A orelha externa tem a função de coletar e encaminhar as ondas sonoras até a orelha média. As ondas sonoras provocam uma vibração na membrana timpânica, que por sua vez, transmite essa vibração aos ossículos martelo, bigorna e estribo.

O som que é transmitido pelo sistema tímpano-ossicular provoca vibrações do estribo que penetram na perilinfa da escala vestibular, em nível de orelha interna. O movimento do estribo para dentro e para fora determina a transmissão da vibração pela perilinfa e esta se move em direção à rampa timpânica e canal coclear.

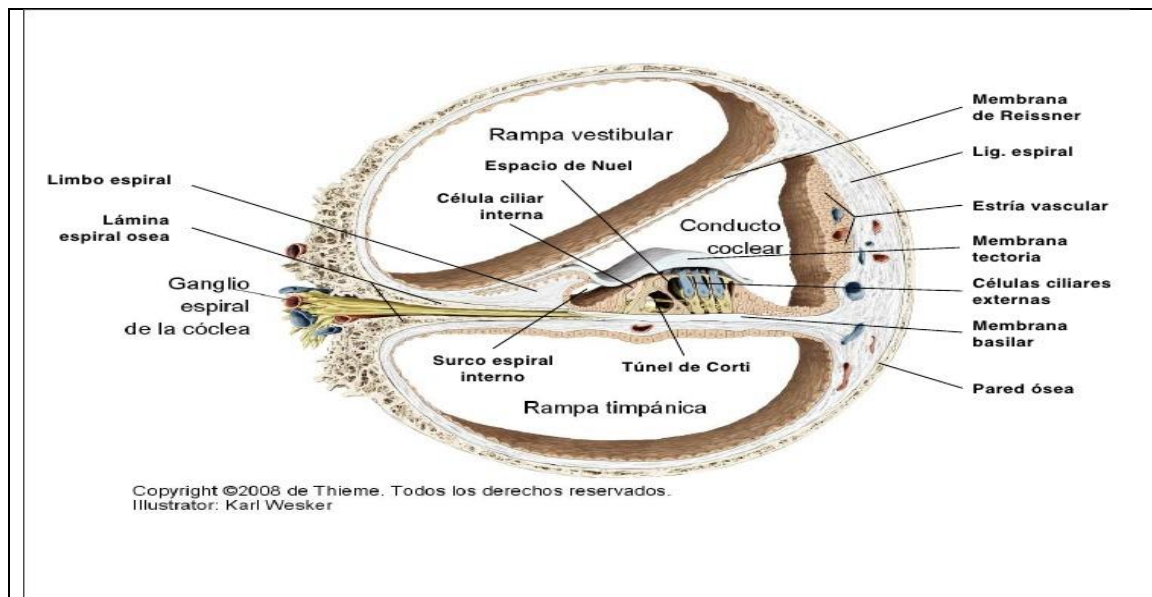
É na orelha interna que se encontra a cóclea (do grego Kokhlia, que significa caracol) que é responsável pela função auditiva. A cóclea é um tubo ósseo em forma de espiral, dividida em três compartimentos (escala ou rampa vestibular, média e timpânica) preenchidos por líquido. A escala vestibular e timpânica, preenchidas com perilinfa, estão separadas pela escala média que tem como limite superior a membrana de Reissner e inferior a membrana basilar. As partes distais das escalas vestibular e timpânica comunicam-se através do helicotrema, pela perilinfa, rica em sódio, enquanto que a escala média, preenchida pela

endolinfa, é rica em potássio, necessário para manter a integridade das células ciliadas. A endolinfa, secretada pela estria vascular, é eletricamente positiva em relação à perilinfa. Essa é semelhante ao líquido cefalorraquidiano de onde se origina.

Segundo Guyton e Hall (2002) na superfície da membrana basilar, no interior da escala média, está depositado o Órgão de Corti, estrutura com milhares de células sensitivas, denominadas células ciliadas, que geram impulsos eletroquímicos ou nervosos em resposta às vibrações da membrana basilar.

O órgão de Corti, considerado o órgão sensorial da audição, além das células ciliadas sensoriais, é composto também de células de suporte adjacentes. Normalmente, existem três linhas de células ciliadas externas, contendo cerca de 16.000 células, e uma única linha de células ciliadas internas, contendo cerca de 4000 células e que se apresentam com diferenças anatômicas e funcionais entre si (Figura1).

Figura 1 – Seção transversal do ducto coclear.



Fonte: Argandoña (2008).

Figura 1 – Ilustrando a escala vestibular e a escala timpânica preenchidas com perilinfa, separadas do meio pela membrana de Reissner e pela membrana basilar. Dentro do órgão de Corti existem quatro fileiras longitudinais de células ciliadas sensoriais sob a membrana tectoria. As células ciliadas são inervadas por fibras aferentes e eferentes. Dentro da parede lateral da cóclea encontra-se a estria vascular altamente vascularizada (canto superior direito); envolvendo vários leitos capilares.

Diagrama esquemático não está em escala relativa.

Conforme Oliveira (2003), o sistema de células ciliadas externas funciona como um amplificador coclear e tem a capacidade de seletividade para frequências sonoras com curvas

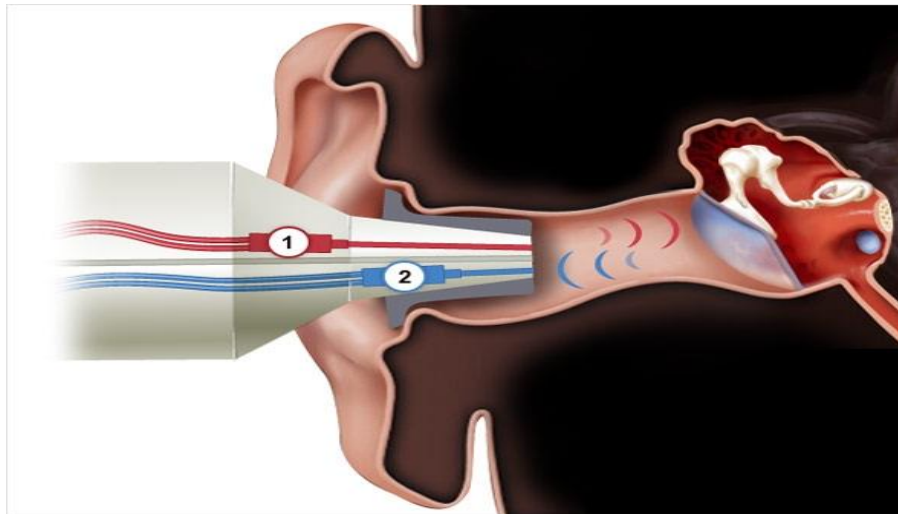
de frequência semelhantes do nervo auditivo, ou seja, têm seletividade para frequências graves e agudas. As células ciliadas externas apresentam canais catiônicos, na porção apical dos esteriocílios, que são abertos por ocasião da vibração da membrana basilar, quando os cílios são inclinados ao contato com a membrana tectorial. Deste modo, há entrada de potássio nos canais catiônicos, despolarizando a célula com conseqüente formação de potenciais elétricos receptores. Após a formação dos potenciais nas células ciliadas externas, elas se contraem em fase com a frequência do som que provocou o estímulo (contrações rápidas). Como o acoplamento da membrana tectorial com a membrana basilar é mantido pelas próprias células ciliadas externas, ocorre uma amplificação da vibração numa zona limitada da membrana basilar com máxima efetividade. Durante este processo, as células ciliadas internas também são estimuladas com a inclinação dos cílios e abertura dos canais de potássio, ocorrendo também a despolarização celular. Na região sináptica, ocorre liberação de neurotransmissores e o sistema de inervação aferente leva a mensagem sonora, codificada pelas células ciliadas internas (transdutores sensoriais), na forma de impulsos elétricos (potenciais de ação) até as áreas auditivas centrais.

## **2.2 Emissões otoacústicas**

Gold (1948) relatou em seu estudo a hipótese de que a orelha humana seria um órgão voltado não somente a captação de estímulos, mas também a produção de sons. Esses achados passaram a ter credibilidade com o trabalho inédito do inglês Kemp (1978) que constatou a presença de uma energia acústica produzida na orelha interna de forma espontânea (emissões otoacústicas espontâneas) ou em resposta a um estímulo sonoro em forma de clicks ou bursts (emissões otoacústicas evocadas).

Essa energia foi denominada emissões otoacústicas (EOA). Gerada na orelha interna, mais especificamente nas células ciliadas externas, caminha de forma retrógrada pela orelha média, passando pela cadeia ossicular e membrana do tímpano e é captada por uma pequena sonda sensível acoplada ao canal auditivo externo (CAE), de forma rápida e não invasiva (Figura 2). O teste de EOA é importante por avaliar a função das células ciliadas externas ao longo do órgão de Corti, possibilitando uma identificação tonotópica da lesão nas células ciliadas cocleares.

Figura 2 – Esquema do teste de emissões otoacústicas transientes.



Fonte: Puel, Bonfils e Piron (2016).

Figura 2 – A sonda é constituída por um alto-falante que envia o estímulo (1) e um microfone que recolhe os sons emitidos pelas células ciliadas externas, ou seja, recolhe as emissões otoacústicas transientes (2).

As emissões otoacústicas são sons de amplitude extremamente pequena, que têm que ser amplificados milhares de vezes, cerca de 10.000 vezes, para que possam ser medidos.

Para que esses sons proeminentes da orelha interna possam ser captados no canal auditivo externo, é absolutamente necessário que o conjunto tímpano-ossicular esteja íntegro. A orelha média precisa estar absolutamente normal, pois qualquer alteração poderá ser suficiente para abolir ou diminuir a amplitude das EOAs, prejudicando a transmissão e captação desses sons de pequena amplitude.

Uma das importâncias das EOAs é a possibilidade de estudar os aspectos da função coclear, independentemente do potencial de ação neural. Desta maneira, informações objetivas podem ser obtidas, clinicamente, sobre os elementos pré-neurais da cóclea (Probst, 1990).

As emissões otoacústicas espontâneas (EOAE) são energias acústicas de banda estreita, provenientes da cóclea, emitidos por aproximadamente 50% das orelhas humanas sem ter qualquer estimulação externa. E, justamente, por este fato, esses tipos de emissões otoacústicas não têm aplicabilidade clínica.

As emissões otoacústicas transientes (EOAT) aparecem como consequência e durante o estímulo provocante, daí denominada transitória. Ela é obtida após a apresentação de um estímulo tipo clique ou bursts. O clique é um estímulo de banda larga (500 a 4000 Hz ou 600



a 6000 Hz), em que uma quantidade maior de informação é conseguida. É um estímulo acústico de curta duração (5 até 20 ms) apresentado em série de forma linear ou não linear (polaridades diferentes), com intensidade variando de 60 dBNPS (nos lineares) e 80 dBNPS (nos não lineares).

Segundo Bonflis e Unziel (1989), as EOAT podem ser obtidas mesmo em perdas auditivas próximas a 30 dBNA e são encontradas em cerca de 98% dos indivíduos com audição normal.

Lopes, Carlos e Redondo (1995) em um estudo com a população brasileira, submetida a condições similares de avaliação, chegaram à mesma conclusão de que as EOAT são encontradas na quase totalidade dos indivíduos com audição normal.

Para Kemp (1978), uma conclusão importante é que a ausência das EOAT não quantifica as perdas auditivas, mas detecta sua presença.

Lopes e Carlos (1997) baseados nas conclusões da literatura de que quando presentes, as EOAT representam um forte indicativo de função coclear normal ou próxima do normal, reforçam que a análise das EOAT é uma ferramenta indispensável na avaliação objetiva das deficiências auditivas neurossensoriais.

Existem ainda as emissões otoacústicas produtos de distorção (EOAPD), que foi definida por Kemp (1979) como sendo a “energia acústica, medida no canal auditivo externo, originando-se da cóclea pela interação não linear de dois tons puros aplicados simultaneamente”. Os dois tons puros são apresentados com duas frequências diferentes ( $f_1$  e  $f_2$ ) que são chamados de frequências primárias.

Quando aplicamos um tom puro a um amplificador com linearidade da resposta, esperamos que a saída seja igual ao tom puro inicial multiplicado pelo ganho do amplificador. Se o amplificador não for linear, uma análise do som amplificado revelará a presença de outras frequências não existentes no som antes da amplificação. Neste caso, dizemos que o som produzido está distorcido.

As EOAPD estão presentes na quase totalidade de indivíduos com audição normal. Em indivíduos com perdas auditivas podem ser encontradas quando os limiares forem melhores que 45 dBNA.

As emissões otoacústicas (EOA) têm várias aplicações na prática clínica, dentre elas está o screening auditivo em recém-nascidos, mais conhecido atualmente como triagem auditiva neonatal universal (TANU).

### **2.3 Perda auditiva**

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), de 2015, apontam que no Brasil existe um total de 28 milhões de pessoas com surdez. Isso representa 14% da população brasileira. A OMS aponta que 10% da população mundial tem alguma perda auditiva.

A agência destaca que dentre os motivos da perda auditiva estão causas genéticas, complicações no nascimento, certas doenças infecciosas, infecções crônicas do ouvido, uso de medicamentos específicos, exposição a ruído excessivo e envelhecimento.

A Organização das Nações Unidas (ONU) estima que a perda auditiva não corrigida represente um custo global anual de US\$ 750 bilhões. Isso inclui os custos do setor de saúde, excluindo os gastos com aparelhos auditivos, os custos de suporte educacional, a perda de produtividade e os custos da sociedade. As estimativas atuais sugerem que existe uma lacuna de 83% na necessidade e uso do aparelho auditivo, ou seja, apenas 17% daqueles que poderiam se beneficiar do uso de um aparelho deste tipo realmente o usam.

Ainda há muitas controvérsias em relação à incidência e prevalência da deficiência auditiva, devido à heterogeneidade de definições e critérios dos estudos realizados e poucos ainda são os dados demográficos e epidemiológicos disponíveis sobre a deficiência auditiva no Brasil.

A incidência de deficiência auditiva é de 1 a 3 para cada 1.000 nascidos vivos, segundo a Academia Americana de Pediatria e de 2 a 4 para cada 100 recém-nascidos provenientes de Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN).

Essa prevalência é considerada elevada se comparada a outras doenças passíveis de triagem na infância, como: fenilcetonúria 1: 10.000; anemia falciforme 2: 10.000; surdez 30: 10.000 (National Hearing Assessment and Management, NCHAM, 2012). Ressaltando assim a importância da triagem auditiva neonatal.

As perdas auditivas podem ser classificadas quanto ao grau e o local da lesão.

Tabela 1 - Significado clínico dos níveis (grau) de audição em bebês.

<b>Limiar de audição (dBNA)</b>	<b>Grau de perda auditiva</b>
Até 20 dBNA	Audição normal
De 21 a 40 dBNA	Perda auditiva leve
De 41 a 55 dBNA	Perda auditiva moderada
De 56 a 70 dBNA	Perda auditiva acentuada
De 71 a 90 dBNA	Perda auditiva severa
A partir de 91 dBNA	Perda auditiva profunda

Fonte: Zaeyen, Infantosi e Souza (2002).

Obs.: O bebê de 0 a 4 meses de vida tem audição normal, entre 30 e 40 dBNA. A partir do quinto mês, audição normal menor ou igual a 20 dBNA.

Tabela 2 – Tipos de perda auditiva de acordo com a localização.

<b>Local do problema</b>	<b>Tipos de perdas auditivas</b>
Orelha externa e/ou média	Perda auditiva condutiva
Orelha interna e nervo auditivo	Perda auditiva neurosensorial
Nervo auditivo	Perda auditiva neural
Orelha externa e/ou média e Orelha interna e/ou nervo auditivo	Perda auditiva mista

Fonte: Zaeyen (1999).

A perda auditiva, do tipo neurosensorial, é a que causa maior impacto na qualidade de vida do paciente. Portanto, quanto mais cedo o diagnóstico e intervenção, menor o tempo de privação sensorial e maiores são as chances de sucesso na reabilitação do indivíduo com deficiência auditiva.

Sabe-se que os primeiros anos de vida têm sido considerados como o período crítico para o desenvolvimento da audição e da linguagem, conseqüentemente, o diagnóstico e a intervenção precoces são de fundamental importância para o desenvolvimento das crianças que nascem com alterações auditivas.

É também nessa fase, principalmente até os 12 meses de idade, que o Sistema Nervoso Central, apresenta grande plasticidade quando precocemente estimulado, permitindo o aumento de conexões nervosas e possibilitando melhores resultados na reabilitação auditiva e

desenvolvimento de linguagem de crianças acometidas pela deficiência auditiva (Yoshinaga-Itano; Sedey, 2000; Padua et al., 2005; Ruggieri-Marone; Schochat, 2007).

Para tanto, é necessário que se identifique um neonato com deficiência auditiva ainda no primeiro mês de vida, mesmo que em sua história não sejam encontrados indicadores de risco que potencializem a probabilidade desse agravo ocorrer (Butugan et al., 2000; Baroch, 2003; Padua et al., 2005).

Atividades de detecção precoce começando com a triagem auditiva neonatal universal e culminando na intervenção precoce, impactaram positivamente nos resultados de crianças surdas ou deficientes auditivas e suas famílias, nos Estados Unidos e no mundo todo (JCIH, 2019). Várias são as causas da deficiência auditiva congênita, ou seja, quando adquirida no período pré-natal, ou nos primeiros dias após o nascimento.

Tabela 3 – Indicadores de risco para deficiência auditiva, na primeira infância.

---

**Indicadores de Risco para a deficiência auditiva (IRDA)**

---

- 1 - História familiar de perda auditiva permanente, com início na infância;
  - 2 - Permanência em UTIN por mais de 5 dias;
  - 3 - Hiperbilirrubinemia, com transfusão;
  - 4 - Administração de aminoglicosídeos por mais de 5 dias;
  - 5 - Asfixia ou encefalopatia hipóxico-isquêmica;
  - 6 - Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO);
  - 7 - Infecções intra-uterinas (Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes, Sífilis e Zika vírus);
  - 8 - Anomalias craniofaciais (microtia/ atresia; fissura oral e facial; mecha branca; microftalmia; microcefalia; hidrocefalia congênita ou adquirida; anomalia de osso temporal);
  - 9 - Síndromes genéticas;
  - 10 - Infecções pós-natais associadas com perda auditiva neurosensorial (meningite, sarampo, varicela, herpes e encefalite);
  - 11 - Traumatismo craniano e quimioterapia;
  - 12 - Preocupação dos pais a respeito de atraso ou regressão no desenvolvimento da audição, da fala e da linguagem da criança.
- 

Fonte: Joint Committee on Infant Hearing (2019).

O Comitê Multiprofissional em Saúde Auditiva (COMUSA), criado por Lewis et al. (2010), acrescenta outros indicadores de risco para a deficiência auditiva (IRDA).

Tabela 4 – Indicadores de risco para deficiência auditiva, listados pelo COMUSA.

---

**Outros IRDA**


---

- 1 - Ventilação extracorpórea;
  - 2 - Anoxia perinatal grave, com apgar neonatal de 0 a 4 no primeiro minuto e/ ou 0 a 6 no quinto minuto;
  - 3 - Peso ao nascer inferior a 1500gramas;
  - 4 - Nascimento pré-termo ou pequeno para a idade gestacional (PIG);
  - 5 - Infecções congênitas (além das TORCHS, inclui o HIV).
  - 6 - Consanguinidade.
- 

Fonte: Lewis et al. (2010)

A literatura sugere que as doenças do período neonatal, especialmente associadas ao parto pré-termo (hipóxia, sepse, ventilação mecânica), pode apresentar como seqüela a presença de neuropatia auditiva (NA). Então, torna-se fundamental implementar no programa de triagem auditiva neonatal um protocolo que combine a realização da EOAT com PEATE, nos neonatos com IRDA. A suspeita do diagnóstico de NA é levantada pela presença das EOAT associada à ausência ou alterações significativas no PEATE (Starr et al., 1996). Portanto, sugere um distúrbio na transmissão do estímulo elétrico da cóclea para o nervo auditivo, no próprio nervo ou no tronco encefálico e vias auditivas centrais. Assim, deve-se prestar atenção especial nas crianças com IRDA, pois a combinação desses exames pode diminuir os resultados falso-negativos para neuropatia auditiva (Capone et al.,2011).

O dano ao sistema auditivo de origem genética é a mais frequente causa de perda auditiva. Mas, sabe-se que além da hereditariedade, outras causas podem tomar lugar quando se quer determinar a origem de uma deficiência auditiva. Inclusive, é bastante comum que neonatos apresentem a associação de alguns IRDA, principalmente se permaneceram na UTIN por mais de cinco dias. O que pode torná-los mais susceptíveis a apresentar alteração auditiva.

Estão bem estabelecidos na literatura quais são os fatores de riscos auditivos que mais ocasionam perda de audição nos recém-nascidos. Porém, ainda são escassos os estudos que abordam a incidência de cada fator de risco de forma isolada, ou quando abordam esta questão, os artigos diferem entre si sobre qual risco é o maior causador da perda auditiva nessa população.

Rawlinson et al. (2018) apontam o citomegalovírus congênito (CMV) como a causa não genética mais comum de perda auditiva neurosensorial nos recém-nascidos.

Estudo de Kataoka et al. (2020), concluíram que 59,4% das crianças com perda auditiva apresentavam fatores de risco, sendo o histórico familiar de perda auditiva o mais frequente. Também para Gouveia et al. (2020), o maior indicador de risco para perda auditiva foi a história familiar de surdez permanente, iniciada na infância.

Nascimento et al. (2020) em um estudo de coorte longitudinal e nacional, com amostra de 87 bebês, concluíram que os indicadores de risco mais frequentes na amostra foram: a permanência em UTIN (65,52%), ototóxico (48,28%), hiperbilirrubinemia (46,55%) e ventilação mecânica (39,66%).

A literatura nacional apresenta ainda estudo de Anastácio et al. (2021) relatando que a perda auditiva foi 20 à 100 vezes mais provável em neonatos expostos a drogas ototóxicas em combinação com citomegalovírus congênito ou anomalias craniofaciais congênitas.

Jeong et al. (2021) citam em seu estudo mais de um risco auditivo, como: lesão cerebral, o uso de drogas ototóxicas, admissão na UTIN por > 5 dias e antecedente de deficiência auditiva materna.

Sabbagh et al. (2021) encontraram uma relação significativa entre o uso de drogas ototóxicas a maior incidência de perda auditiva. História familiar positiva de perda auditiva foi outro fator de risco identificado no presente estudo. Além disso, internação na UTIN por mais de cinco dias, foi outro fator de risco, significativamente correlacionado com a perda auditiva.

Além da busca pela possível causa da perda auditiva, alguns estudos apontam que em sua maioria, entre 36 % à 50 %, a perda auditiva é idiopática (Walch et al., 2000; Oghalai et al., 2002; Nobrega; Weckx; Juliano, 2005).

Portanto, não é raro que não se possa definir a causa da deficiência auditiva. Em aproximadamente metade dos neonatos a deficiência auditiva é idiopática. Por essa razão, a realização da triagem de forma universal constitui-se como ideal, sendo preconizada por todos os profissionais da área.

Embora seja difícil definir a causa da deficiência auditiva em todos os casos, tentar ao máximo chegar a essa conclusão, é de fundamental importância. Acredita-se que a

identificação da causa específica da deficiência auditiva em crianças seja facilitadora na definição da conduta, uma vez que, quando a etiologia é definida, a família consegue trabalhar melhor a questão da aceitação da doença.

#### **2.4 Avaliação audiológica infantil**

Vários procedimentos de triagem e avaliação audiológica infantil têm sido descritos e defendidos em todo o mundo. O uso da resposta auditiva automatizada de tronco encefálico (aABR) e emissões otoacústicas é implementado em muitos países, inclusive no Brasil, para permitir a identificação precoce e intervenção oportuna de bebês com perda auditiva neurossensorial (Farinetti et al., 2018).

As emissões otoacústicas garantem maior especificidade e sensibilidade quando comparados a outras testagens que avaliam a função auditiva. Além disso, as EOA são consideradas um teste objetivo, de fácil aplicabilidade e, são úteis no diagnóstico diferencial da perda auditiva do tipo neurossensorial. O exame permite o monitoramento das células ciliadas externas dos indivíduos que estão em tratamento com agentes ototóxicos.

Em caso de triagem auditiva anormal, é necessária uma avaliação audiológica para confirmação da perda auditiva. Esta avaliação inclui medidas eletrofisiológicas objetivas, como o potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) e potencial evocado auditivo de estado estável (PEAEE), medidas de imitância acústica e métodos comportamentais para estimar os limiares auditivos, quando possível devido a pouca idade dessa população.

Portanto, a avaliação audiológica infantil é composta tanto por testes subjetivos – comportamentais, como por testes objetivos - eletroacústicos e eletrofisiológicos. Ambas as avaliações são fundamentais e complementares entre si na busca do diagnóstico audiológico infantil.

#### **2.5 Triagem auditiva neonatal universal**

Por triagem auditiva neonatal universal (TANU), entende-se a realização dos testes auditivos em mais de 95% dos neonatos, preferencialmente antes da alta hospitalar, ou no máximo no primeiro mês de vida. Pode ser realizada até o terceiro mês de vida dos lactentes (idade corrigida), considerando os prematuros e aqueles com longos períodos de internação.

O primeiro país a iniciar a implantação da TANU foram os Estados Unidos, em 1993. Seguido por países da Europa, em 1998 e chegando ao Brasil em 2000, com o parecer emitido pelo Conselho Federal de Fonoaudiologia - CFFa. Nº 05/00, indicando a necessidade da implantação de triagens auditivas em neonatos.

Entretanto, somente em 2010, foi promulgada a lei nº 12.303, de 2 de Agosto de 2010, que dispõe sobre a obrigatoriedade de realização do exame denominado Emissões Otoacústicas Evocadas, de forma gratuita, em todos os hospitais e maternidades, nas crianças nascidas em suas dependências. O que ficou popularmente conhecido como teste da orelhinha ou triagem auditiva neonatal universal.

O Ministério da Saúde (2012) elaborou as diretrizes de atenção da triagem auditiva neonatal, um guia oferecendo orientações às equipes multiprofissionais para o cuidado à saúde auditiva na infância, em especial a Triagem Auditiva Neonatal (TAN), nos diferentes pontos de atenção da rede.

Segundo essas diretrizes, a TAN tem por finalidade a identificação o mais precocemente possível da deficiência auditiva nos neonatos e lactentes. Consiste no teste e reteste, com medidas fisiológicas e eletrofisiológicas da audição, com o objetivo de encaminhá-los para diagnóstico e intervenções adequadas à criança e sua família.

No caso de deficiência auditiva permanente, o diagnóstico e a intervenção iniciada antes dos seis meses de vida da criança possibilitam, em geral, melhores resultados para o desenvolvimento da função auditiva, da linguagem, da fala, do processo de aprendizagem e, conseqüentemente, a inclusão no mercado de trabalho e melhor qualidade de vida.

O Joint Committee on Infant Hearing (2007) estabeleceu que os programas de detecção precoce de deficiência auditiva e intervenção deveriam atingir a meta 1-3-6 (triagem auditiva neonatal finalizada no primeiro mês de vida, diagnóstico audiológico aos 3 meses de vida e intervenção precoce aos 6 meses de vida). Visando proporcionar maior sucesso terapêutico ao portador de deficiência auditiva, o JCIH (2019) atualizou suas diretrizes, estabelecendo que os programas que já atendem a meta 1-3-6, devem à partir de então, buscar alcançar a meta 1-2-3 (1 mês para detecção, 2 meses para diagnóstico e 3 meses para intervenção).

Apesar de a recomendação ser a realização da triagem auditiva neonatal universal, a identificação dos indicadores de risco é fundamental para que haja acompanhamento



audiológico dos neonatos e para melhor escolha dos protocolos de cada programa de triagem auditiva, objetivando o direcionamento das ações de prevenção e promoção da saúde auditiva.

A American Academy of Pediatrics (AAP, 2007), atualizou o protocolo de triagem auditiva em recém-nascidos, recomendando protocolos separados para recém-nascidos provenientes da maternidade e aqueles que estiveram hospitalizados em UTIN por mais de 5 dias. Segundo esta associação norte-americana, os recém-nascidos em UTIN deveriam ser submetidos de rotina, antes da alta, a um teste de potencial evocado auditivo de tronco encefálico, para que não se deixem passar despercebidas as perdas auditivas de origem neural.

O PEATE avalia a integridade neural das vias auditivas até o tronco encefálico, através do registro das ondas eletrofisiológicas, geradas em resposta a um som apresentado e captado por eletrodos de superfície posicionados na cabeça. As EOAE, como já visto anteriormente, registram a energia sonora gerada pelas células ciliadas da cóclea, em resposta aos sons apresentados por microfone miniaturizado colocado no conduto auditivo externo (Comitê Brasileiro de Perda Auditiva na Infância, CBPAI, 2000). Os métodos citados são rápidos, não invasivos e de fácil aplicação, por isso são os métodos de escolha para o processo de triagem.

É de extrema importância o conhecimento e a valorização de todos os profissionais de saúde envolvidos no período que envolve toda a gestação e puerpério materno para que haja respeito e efetividade nos programas de triagem auditiva. Fica evidente que todo o esforço só é válido se existir uma cooperação mútua entre todos os que atuam diretamente com os bebês. Inclusive e, principalmente, a adesão da família torna-se o papel principal de todo esse esforço coletivo.

Estudos mostram evidências da necessidade de monitoramento da audição das crianças que apresentam um ou mais indicadores de risco para a deficiência auditiva, até os três anos, dada a possibilidade do início tardio das perdas auditivas, ou da progressão das perdas auditivas diagnosticadas inicialmente (Cristobal; Oghalai, 2008; Kirkim et al., 2008).

## **2.6 Monitoramento audiológico**

No que se refere ao monitoramento, o JCIH (2000) recomendava o monitoramento dos recém-nascidos com indicadores de risco de seis em seis meses, contudo a experiência demonstrou que se tratava de uma recomendação inviável para os serviços de saúde auditiva. Desta forma, em sua última recomendação de 2019, o JCIH recomenda que o recém-nascido

deva ser monitorado de acordo com o fator de risco, realizando pelo menos uma avaliação até os 24 ou 30 meses de idade na presença de qualquer indicador de risco, ou de forma mais frequente no caso de indicadores de risco relacionados às perdas auditivas de início tardio.

Portanto, o Joint Committee on Infant Hearing (2019) sugere, em sua mais recente declaração de posição, que os neonatos que sofreram exposição à administração de aminoglicosídeos por mais de 5 dias, tenha seu monitoramento audiológico recomendado em 9 meses e a frequência de monitoramento nesses casos deve ser de acordo com as preocupações que possam surgir durante a observação do desenvolvimento das habilidades auditivas e marcos de fala de cada criança. Este comitê ressalta ainda que as crianças com níveis tóxicos ou com susceptibilidade genética conhecida permanecem em risco.

De modo geral, as ferramentas mais utilizadas na detecção precoce de perda auditiva em neonatos, durante a triagem auditiva, são as EOAET, EOAPD e o PEATE automático. Ambos os testes de triagem são clinicamente úteis para identificar disfunção auditiva quando a integridade da orelha média é normal. Contudo, as frequências de teste são tipicamente limitadas a importantes frequências de fala (1 a 4000 Hz) e não podem detectar o início da ototoxicidade em frequências mais altas.

Por este motivo, a declaração da posição da Comissão Conjunta de Audição Infantil da Associação Americana de Pediatria (AAP, 2007) recomenda um monitoramento rigoroso dos bebês que receberam alta da UTIN devido a maiores taxas de perda auditiva. Outra consideração importante é monitorar a progressão da perda auditiva após o tratamento medicamentoso ototóxico, como a gentamicina.

A Comissão Nacional para a Detecção Precoce de Perda Auditiva (CODEPEH) recomenda a reavaliação da audição em crianças que sofreram algum evento potencialmente prejudicial, como a prescrição de antibióticos ototóxicos como a gentamicina. As EOAT são um bom método para avaliar a integridade do funcionamento coclear.

Jacob et al. (2006) afirmou não restar dúvidas de que o monitoramento auditivo deve ser utilizado quando há exposição à medicação ototóxica por meio de procedimentos que apresentem elevada sensibilidade e especificidade. De acordo com a autora, para o monitoramento auditivo da população pediátrica, é recomendada a utilização das emissões otoacústicas, as quais permitem constatar alterações auditivas antes que as frequências mais significativas para a percepção da fala sejam afetadas, o que pode prevenir dificuldades no

desenvolvimento psicossocial e acadêmico dos indivíduos. Além disso, com o monitoramento, quando instalada a perda auditiva, há a possibilidade de reabilitação auditiva com a adaptação do aparelho de amplificação sonora individual (AASI) ou com a realização de cirurgia de implante coclear, quando com indicação médica.

Segundo o Ministério da Saúde (2012), em suas diretrizes, a TAN faz parte de um conjunto de ações que devem ser realizadas para a atenção integral à saúde auditiva na infância: triagem, monitoramento e acompanhamento do desenvolvimento da audição e da linguagem, diagnóstico e (re) habilitação. Desta forma, a TAN deve estar integrada à Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência e às ações de acompanhamento materno-infantil.

A atenção básica deverá encaminhar todas as crianças com IRDA, mesmo aquelas com resultado satisfatório na triagem, para monitoramento auditivo com avaliação audiológica (audiometria de reforço visual (VRA) com fones de inserção e medidas de imitância acústica), entre 7 e 12 meses. Além disso, sempre que houver suspeita de perda auditiva pelos pais ou responsáveis e profissionais da saúde, deverá ocorrer o encaminhamento para nova avaliação otorrinolaringológica e audiológica dessas crianças. Para isso, é de extrema importância que os pais e/ou responsáveis tenham conhecimento das etapas do desenvolvimento normal da audição e linguagem da criança.

Ainda de acordo com o JCIH (2019) independentemente dos resultados da triagem auditiva do recém-nascido, o pediatra deve revisar todo o histórico médico e familiar do bebê pela presença de indicadores de risco conhecidos que requerem monitoramento para perda auditiva tardia ou progressiva. O pediatra e/ou o fonoaudiólogo devem garantir que seja realizada uma avaliação audiológica completa para essas crianças.

As recomendações de 2017 para cuidados preventivos de saúde pediátrica (Committee on practice and ambulatory medicine; Bright futures periodicity schedule workgroup, 2017), determinam que o pediatra e/ou o fonoaudiólogo-audiologista são os responsáveis pela vigilância contínua das preocupações da família sobre a fala, linguagem, audição, habilidades auditivas e marcos de desenvolvimento de todos os bebês e crianças independentemente da classificação de risco.

Tabela 5 – Escala para acompanhamento do desenvolvimento da audição e da linguagem.

<b>Faixa Etária</b>	<b>Marcos do desenvolvimento</b>
Recém-nascido	Acorda com sons fortes
0 – 3 meses	Acalma com sons moderadamente fortes e músicas
3 – 4 meses	Presta atenção nos sons e vocaliza
6 – 8 meses	Localiza a fonte sonora; balbucia sons, ex.: “dada”
12 meses	Aumenta a frequência do balbucio e inicia a produção das primeiras palavras; entende ordens simples, ex.: “dá tchau”
18 meses	Fala, no mínimo, seis palavras
2 anos	Produz frases com duas palavras
3 anos	Produz sentenças

Fonte: Ministério da Saúde (2012, p.23 apud OMS, 2006).

Obs.: Considerar a idade corrigida no caso de recém-nascidos prematuros.

Embora, a recomendação exista, estudos nacionais e internacionais descreveram dificuldades quanto à adesão das famílias aos programas de triagem auditiva e monitoramento audiológico. Araújo, Lima e Alvarenga (2013), descreveram uma proposta de monitoramento de crianças que apresentavam indicadores de risco para a deficiência auditiva e que haviam obtido o resultado “passa” na TANU. Foi aplicado, via telefone, um questionário de acompanhamento do desenvolvimento da audição e da linguagem. Para cada questão havia duas possibilidades de resposta “sim” ou “não” e considerou-se como “falha”, a obtenção de pelo menos uma resposta “não”, sendo realizado o agendamento da criança para realização de avaliação audiológica. Foi possível contato com 65,5% das famílias e deste total, 2,96% apresentaram resultado de “falha” no questionário.

Carneiro, Pereira e Lago (2016), observaram alta taxa de evasão entre os bebês selecionados para a etapa de monitoramento audiológico, sendo atingido a taxa de 39,28% de comparecimento. Observaram ainda um predomínio de normalidade no desenvolvimento auditivo dos lactentes avaliados.

## 2.7 Ototoxicidade

Dentre os indicadores de risco para a deficiência auditiva, conhecidos na literatura, merece atenção especial a exposição do neonato a drogas ototóxicas logo após o nascimento, ainda em ambiente hospitalar, seja por pneumonia, sepse neonatal precoce, bolsa rota.

A ototoxicidade é definida como afecções otoneurológicas iatrogênicas que alteram a orelha interna, causando danos aos sistemas coclear e/ou vestibular, comprometendo a audição e o equilíbrio, resultante de exposição a substâncias químicas, podendo causar perturbações transitórias ou definitivas a esses sistemas.

Os primeiros casos de ototoxicidade causada por drogas foram detectados no tratamento da tuberculose e data de 1944, com o uso da estreptomicina, um aminoglicosídeo que provoca alterações na cóclea e no vestíbulo. Posteriormente, a ototoxicidade foi também associada a outros aminoglicosídeos, como a amicacina, que pode causar fundamentalmente lesão coclear (Broto; Brumós, 2009) e a gentamicina que, por outro lado, causa maioritariamente dano vestibular, através da formação de radicais livres (Pray; Pray, 2005).

O interesse e investimento despendido em pesquisas neste campo vem possibilitando o conhecimento dos diferentes tipos de drogas que podem causar a ototoxicidade medicamentosa.

### **2.7.1 Fisiologia**

Hyppolito e Oliveira (2005) descreveram que numa fase aguda, a droga ototóxica se combinaria aos receptores de membrana das células ciliadas cocleares ou das máculas do sáculo, utrículo ou cristas ampulares dos canais semicirculares. Esses receptores compostos de polifosfoinosítídeos têm papel importante nos mecanismos bioelétricos e na permeabilidade da membrana celular, por interação dos íons de cálcio. O aminoglicosídeo, por exemplo, leva a um bloqueio dos canais de cálcio e conseqüentemente aos canais de potássio e perda de íons nas mitocôndrias das células ciliadas. Numa fase crônica, ocorrerão alterações no nível de RNA e DNA e na síntese proteica, desencadeados pelas alterações nos sistemas antioxidantes celulares.

Schellack e Naude (2013) relataram que as estruturas sensoriais dos sistemas auditivo e vestibular estão protegidas através da funcionalidade de uma barreira sangue-labirinto. Deste modo, qualquer alteração nessa barreira, permitindo a sua permeabilidade por ototoxinas leva a uma perda do potencial endolinfático, conseqüentemente elevando os níveis sensoriais. Clinicamente, essa situação surge na forma de perda auditiva. O mecanismo comum pelo qual vários fármacos causam ototoxicidade parece envolver a formação de níveis tóxicos de espécies reativas de oxigênio.

### 2.7.2 Tipos

Baseado na estrutura (local) da orelha que é acometida e, por consequência, a respectiva função comprometida e a sintomatologia apresentada, é possível distinguir dois tipos de ototoxicidade:

- Cócletoxicidade (ou ototoxicidade coclear ou auditiva): quando a lesão acomete as células ciliadas cocleares.
- Vestibulotoxicidade (ou ototoxicidade vestibular): quando a lesão acomete a estrutura vestibular da orelha interna (Broto; Brumós, 2009).

Em alguns casos, a droga pode ser tanto cócleo quanto vestibulotóxica, quando a droga utilizada tem potencial de lesionar tanto a porção coclear quanto vestibular da orelha, em diferentes proporções.

A ototoxicidade também pode ser classificada quanto à sua duração e evolução ao longo do tempo:

- Ototoxicidade aguda e reversível.
- Ototoxicidade crônica e irreversível.

O mecanismo de toxicidade de uma droga varia de grupo para grupo, da dosagem e da duração do tratamento. Segundo Oliveira (1999) os fatores que podem influenciar uma perda auditiva por drogas ototóxicas incluem o potencial de toxicidade do agente, dosagem absoluta, duração e método de administração, uso prévio ou simultâneo de outras drogas ototóxicas e suscetibilidade individual.

Hyppolito e Oliveira (2005) relataram que o potencial de toxicidade da gentamicina, varia de 6% à 16%; tobramicina, 6,1%; amicacina, 13,9%; netilmicina, 2,5%; existindo relato de até 80% para a kanamicina.

### 2.7.3 Drogas ototóxicas

Há uma grande variedade de drogas ototóxicas, no mínimo 130. Dentre elas, as mais comuns são: antibióticos aminoglicosídeos, salicilatos, quinino, agentes antineoplásicos e diuréticos de alça. Neste estudo, daremos destaque aos antibióticos aminoglicosídeos e mais especificamente, ao aminoglicosídeo gentamicina.

Além dos antibióticos aminoglicosídeos, é importante para este estudo abordar também a vancomicina.

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo tricíclico, antibacteriano, indicado entre outras na septicemia bacteriana. Este medicamento pode causar toxicidade à orelha interna (transitória ou permanente), sendo evidenciada por tinnitus (zumbido), vertigem ou tontura. Geralmente ocorre em pacientes que receberam doses excessivas, que tinham algum problema de perda de audição ou que estavam recebendo terapia concomitante com outras drogas tóxicas à orelha interna, como por exemplo, com aminoglicosídeos. A vancomicina é o antibiótico de escolha para o tratamento de infecções graves causadas pela bactéria *Staphylococcus aureus* resistentes a antibióticos betalactâmicos (ex: penicilinas ou cefalosporinas). Também é indicado para tratar infecções causadas por outras bactérias suscetíveis em pacientes alérgicos ou que não responderam a outros tratamentos (Eurofarma Laboratórios S.A, 2020).

Em 1958, foram descritos os primeiros casos de ototoxicidade por vancomicina. A ototoxicidade ocorre quando a droga tem sua administração via parenteral, já que seu uso via oral não leva a absorção suficiente. Recentemente vem sendo estudada, através da cromatografia e radioimunoensaio, a farmacocinética da vancomicina, para determinar a curva da concentração dos seus níveis séricos e, assim, realizar um monitoramento como prevenção da ototoxicidade, principalmente em pacientes do grupo de risco, idosos e prematuros.

## **2.8 Aminoglicosídeos**

Os aminoglicosídeos estão entre as drogas cuja ototoxicidade é mais conhecida. Após sete décadas de uso clínico, os antibióticos aminoglicosídeos continuam sendo medicamentos indispensáveis no tratamento de infecções. Desde o isolamento da estreptomina em 1.944, uma variedade de aminoglicosídeos foi introduzida na quimioterapia antimicrobiana (Xie; Talaska; Schacht, 2011).

Tabela 6 – Relação dos aminoglicosídeos, sua origem e ano de descoberta.

Nome	Gênero	Ano de descoberta
Streptomycin	<i>Streptomyces griseus</i>	1944
Neomycin	<i>Streptomyces fradiae</i>	1949
Kanamycin	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>	1957
Gentamicin	<i>Micromonospora purpurea</i>	1963
Tobramycin	<i>Streptomyces tenebrarius</i>	1968
Amikacin	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>	1972
Netilmicin	<i>Micromonospora inyoensis</i>	1975

Fonte: Oliveira, Cipullo e Burdmann (2006)

### 2.8.1 Vantagens terapêuticas

Apesar de seu potencial nocivo, os aminoglicosídeos têm vantagens significativas sobre outras classes de antibióticos. Eles são poderosos antibióticos de amplo espectro; eles apresentam grande eficácia contra patógenos Gram negativos (G-) aeróbicos, incluindo *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas spp.* Acrescentando à sua eficácia está o seu potencial bactericida, ou seja, a sua capacidade de matar bactérias, em vez de ser bacteriostático como muitos outros medicamentos.

Efeitos bactericidas sinérgicos com outros medicamentos, especialmente beta-lactâmicos como a ampicilina, tornam essas combinações especialmente eficazes. As estirpes resistentes são uniformemente sensíveis à vancomicina.

Os aminoglicosídeos são também hipoalergênicos, sendo adequados em situações de emergências. No entanto, eles são pouco absorvidos após administração por via oral, necessitando de injeções sistêmicas para a maioria das aplicações.

O FDA (Food and Drug Administration), órgão regulatório dos Estados Unidos da América, aprovou nove aminoglicosídeos para uso clínico, a saber: gentamicina, tobramicina, amikacina, estreptomina, neomicina, canamicina, paromomicina, netilmicina e spectinomina. Outros aminoglicosídeos podem estar disponíveis em outros países. Devido a diferenças farmacocinéticas, os medicamentos podem apresentar atividades antimicrobianas diferentes e, portanto, apresentam indicações clínicas também diferentes.



Além de servir, frequentemente, como antibióticos primários em países em desenvolvimento, os aminoglicosídeos são também, comumente, utilizados em países desenvolvidos contra a sepse potencialmente fatal em bebês e infecções do trato urinário com complicações.

Diversos fatores fazem com que a infecção do trato urinário seja uma complicação bacteriana relevante do período gestacional, agravando o prognóstico materno e perinatal, se não tratadas (Duarte et al., 2008).

Tradicionalmente, não havia necessidade de tratamento dessas infecções com antibióticos aminoglicosídeos, mas o aumento da resistência de cepas de *Escherichia coli* a medicamentos previamente eficazes, como a ampicilina, levou a um crescente uso da indicação de gentamicina em gestantes (Greer et al., 2008).

Os aminoglicosídeos ultrapassam a barreira placentária e resultam em nível sérico fetal de 30 a 50% do nível sérico materno, representando risco de danos cocleares e vestibulares, além de outras más formações congênitas (fissuras palatinas, más formações esqueléticas, danos oculares, anormalidades do sistema cardiovascular, genitourinário e gastrointestinal).

Para Lyell et al. (2010), por outro lado, a capacidade de atravessar a barreira placentária é uma vantagem sobre outros antibióticos no caso de corioamnionite, uma infecção intra-uterina comumente tratada com gentamicina.

Finalmente, a estreptomicina, a canamicina e a amicacina são medicamentos de segunda linha, conforme especificado pela Organização Mundial da Saúde. Os medicamentos de segunda linha são empregados após a primeira escolha de tratamento falhar, ou seja, quando cepas resistentes da infecção persistem e se proliferam.

### **2.8.2 Efeitos adversos**

Os efeitos adversos dos aminoglicosídeos têm como alvo principal os rins (nefrotoxicidade), os órgãos vestibulares e auditivos (ototoxicidade) e a junção neuromuscular. A nefrotoxicidade e a ototoxicidade foram reconhecidas durante a primeira aplicação clínica da estreptomicina na tuberculose (Hinshaw; Feldman, 1945).

Nefrotoxicidade e ototoxicidade são os efeitos colaterais graves mais persistentes. A ototoxicidade pode ser inicialmente negligenciada, pois pode começar seus sintomas

tardamente, ou seja, após o término do tratamento medicamentoso e se desenvolver lentamente depois disso.

A ototoxicidade induzida por aminoglicosídeos se manifesta como perda auditiva neurossensorial bilateral irreversível, iniciando em altas frequências (cocleotoxicidade) ou como qualquer combinação de sintomas como vertigem, náusea, vômito, nistagmo e ataxia (vestibulotoxicidade). A gravidade potencial dos déficits auditivos e vestibulares depende de uma série de fatores, entre eles, o aminoglicosídeo utilizado. Agentes como a furosemida induzem apenas perda auditiva temporária, mas raramente surdez permanente (Ding et al., 2016), bem como acontece com o uso da aspirina.

A perda auditiva nos indivíduos tratados com aminoglicosídeos e polipeptídeos geralmente começa com a perda de alta frequência, com progressão posterior para as frequências mais graves, aquelas associadas à comunicação da fala, nos pacientes que continuam fazendo uso da medicação ototóxica (Verma; Mohammed, 2019).

Hopman, Feniman e Scoton (2002) realizaram um estudo sobre a ototoxicidade com relação a sua ocorrência e perfil audiométrico, por meio da análise de 1.000 prontuários, escolhidos aleatoriamente dentre pacientes do Centro de Distúrbios da Audição e da Visão (CEDALVI), do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC) da Universidade de São Paulo (USP). O resultado mostrou que a ocorrência de perda auditiva causada pelo uso de medicamentos ototóxicos foi de 2,1%, ou seja, 21 prontuários. Desses, todos mostravam perda auditiva do tipo neurossensorial, sendo a maior parte, 40%, de perda auditiva de grau severo a profundo. Perdas auditivas bilaterais, descendentes e simétricas foram observadas em sua maioria, configurando uma lesão de caráter irreversível.

Câmara (2002) pesquisou a presença das EOAPD em neonatos usuários de aminoglicosídeos de uma maternidade. Do grupo I, participaram 21 crianças que fizeram uso dos aminoglicosídeos, sendo 71,4% de gentamicina, 9,5% de amicacina e 19,1% de gentamicina associada a amicacina. O tempo de uso foi de 14 dias para 85,7% dos casos e de 21 dias para 14,3% dos casos. A forma de administração das drogas foi intramuscular em 76,1% dos casos, endovenosa em 19,1% e 4,8% utilizaram ambas as vias. Do grupo II, fizeram parte 42 crianças que não usaram aminoglicosídeo. O teste auditivo realizado foi EOAPDs e os resultados revelaram que no grupo I houve 61,9% de presença de emissões em ambas as orelhas, 14,3% de presença unilateral e 23,8% de ausência em ambas as orelhas. No

grupo II, 78,6% apresentaram EOAPDs em ambas as orelhas, 2,4% apresentaram respostas em apenas uma orelha e 19% ausentes em ambas as orelhas.

Ariano, Zelenitsky e Kassum (2008) relataram que cerca de 10% dos indivíduos que receberam antibióticos aminoglicosídeos por via intravenosa desenvolveram ototoxicidade. Porém, esse estudo não diferenciou a porcentagem de indivíduos com cocleotoxicidade e com vestibulotoxicidade, separadamente.

A neomicina é considerada a mais altamente tóxica e devido a sua alta cocleotoxicidade e nefrotoxicidade, ela é de uso estritamente tópico. Em seguida, na escala de toxicidade surgem a gentamicina, canamicina, tobramicina, amicacina e estreptomicina, com o mesmo potencial de toxicidade e a de menor toxicidade é a netilmicina.

A amicacina, a neomicina, di-hidroestreptomicina e canamicina tendem a ser mais cocleotóxicas, enquanto a gentamicina, tobramicina e estreptomicina são mais propensas a atingir o epitélio sensitivo vestibular, ou seja, são predominantemente vestibulotóxicas (Ariano; Zelenitsky; Kassum, 2008).

A amicacina, que é exclusivamente cocleotóxica, apresenta o maior espectro antibacteriano entre todos os aminoglicosídeos e apresenta eficácia contra *Mycobacterium tuberculosis*. É indicado o uso deste antibiótico em ambientes hospitalares. A gentamicina, que é cocleotóxica e vestibulotóxica, é o aminoglicosídeo mais amplamente utilizado no combate a sepse bacteriana.

Queiroz (2005)<sup>1</sup> relaciona as drogas ototóxicas com seus prováveis sítios de lesão ao órgão de Corti (informação verbal).

Tabela 7 – Drogas ototóxicas e prováveis sítios de atuação.

<b>CÉLULAS CILIADAS</b>	<b>VESTÍBULO</b>	<b>ESTRIA VASCULAR</b>
Di-hidroestreptomicina, kanamicina, neomicina, amicacina, netilmicina, cisplatina e salicilatos.	Estreptomicina, gentamicina e sisomicina.	Diuréticos de alça, salicilatos e cisplatina.

Não existe consenso na literatura sobre a toxicidade da gentamicina, sendo esta considerada pela maioria como vestibulotóxica.

**Em nota de rodapé:**

<sup>1</sup> Informação fornecida por Queiroz durante o Seminário dos residentes ORL HCFMUSP, 2005.

### **2.8.3 Detecção e incidência**

As diretrizes da American Academy of Audiology (2009) para o monitoramento da ototoxicidade em pacientes em uso de aminoglicosídeos recomendam o seguimento de limiares por meio de audiogramas de tons puros nas regiões convencionais (8 KHz e abaixo) e de alta frequência (8 KHz até 16 ou 20KHz) na linha de base, realizados uma ou duas vezes por semana durante o tratamento, imediatamente após e, finalmente, vários meses após a descontinuação do medicamento.

As emissões otoacústicas transientes ou produto de distorção podem ser incluídas como métodos de avaliação adjuvantes. Quanto à vestibulotoxicidade, o diagnóstico clínico baseia-se na função reduzida em testes do reflexo vestibulo-ocular ou por autorrotação vestibular ou teste de cadeira rotativa de frequência total.

As estimativas da prevalência de ototoxicidade em pacientes variam amplamente na literatura, entre 2 à 25% para deficiência auditiva e 1 a 10% para disfunção vestibular (Ariano; Zelenitsky; Kassum, 2008; Huth et al., 2015). Estudo de Jiang et al. (2020) corrobora estes achados uma vez que encontrou um índice de 18% de perda auditiva neurossensorial cuja causa potencial foi a exposição ototóxica.

Essa variabilidade se deve a uma série de fatores, como a sensibilidade dos exames audiométricos, a população estudada, comorbidades, tratamento prévio com aminoglicosídeos, o aminoglicosídeo utilizado, sua dosagem e duração do tratamento (Al-Malky et al., 2011; Seddon et al., 2012; Zimmerman; Lahav, 2013).

Exemplificando a interferência da variável sensibilidade do exame audiométrico utilizado, um estudo prospectivo em 53 pacientes utilizando testes de alta frequência, determinou perda auditiva em 47% das orelhas testadas, acima da média descrita na literatura (Fausti et al., 1992).

### **2.8.4 Fatores de risco para a suscetibilidade**

Existem alguns fatores conhecidos que aumentam a suscetibilidade de um paciente desenvolver a toxicidade aos aminoglicosídeos.

Wu et al. (2001), em estudo com experimentação animal, concluiu que o risco de toxicidade de um paciente aumenta com a concentração da dose, a frequência da

administração e a duração do tratamento. Na realidade clínica, entretanto, é difícil estabelecer uma associação significativa da perda auditiva com esses parâmetros.

Beaubien et al. (1991) estudaram em cobaias, a toxicidade da amicacina, que é um antibiótico aminoglicosídeo que somente pode chegar às células ciliadas da cóclea via fluido extracelular ou via endolinfa. Na pesquisa, o nível da amicacina no plasma cresceu com o tempo e nível de máxima dose e a duração da dose esteve diretamente relacionada com a gravidade da ototoxicidade.

Uma revisão sistemática baseada em evidências analisou 48 estudos clínicos sobre a gentamicina, tobramicina e amicacina. Não houve correlação aparente entre a incidência de perda auditiva e a dosagem mais alta de qualquer um dos três medicamentos analisados (ASHA, 2010). Esta descoberta não contradiz os estudos com animais. Pelo contrário, aponta para o fato de que os estudos clínicos empregam uma gama muito mais estreita de dosagens de medicamentos do que os estudos em animais.

A co-terapêutica também potencializa a ototoxicidade. A vancomicina, um antibiótico glicopeptídeo comumente prescrito na UTIN (Rubin et al., 2002), pode aumentar a ototoxicidade induzida por aminoglicosídeo em modelos pré-clínicos (Brummett et al., 1990).

Além disso, fatores de risco individuais, doenças e genética que influenciam a suscetibilidade de uma população de pacientes, provavelmente obscurecem a relação dose-resposta.

Cabe, portanto, ressaltar a importância de, previamente ao tratamento, indagar o paciente ou a seus familiares e/ou equipe médica, quanto ao uso recente de drogas ototóxicas, quanto à história familiar ou pessoal de alteração auditiva e atentar para o uso de outro agente ototóxico concomitante. Essas informações são muito importantes para o levantamento de indicadores de risco para a ocorrência de perda auditiva, uma vez que a concomitância de diferentes agentes ototóxicos pode potencializar os efeitos sobre a audição.

### **2.8.5 Patologia**

Tsuji et al. (2000) relataram que os efeitos nos órgãos do equilíbrio têm sido amplamente estudados em resposta à estreptomicina, o mais altamente vestibulotóxico dos aminoglicosídeos. Típica do dano vestibular causado pela estreptomicina é a perda de ambos os tipos de células ciliadas, especialmente do tipo I, nas cristas ampulares. Os danos nos

epitélios sensoriais no utrículo e no sáculo também podem ser observados, enquanto a perda dos gânglios vestibulares não parece ser um efeito primário das drogas.

As alterações celulares envolvidas na cócleotoxicidade dos aminoglicosídeos estão bem estudadas e aceitas na literatura. O dano celular começa no giro basal da cóclea. Com a continuidade da exposição, o dano progride para o ápice da cóclea. A progressão do acometimento segue a seguinte ordem: a camada mais interna de células ciliadas externas é a mais susceptível, seguida pela camada média e então pela mais externa. Somente depois que a maioria das células ciliadas externas foi destruída é que ocorre transformação na única camada de células ciliadas internas (Queiroz, 2005)<sup>2</sup>.

**Em nota de rodapé:**

---

<sup>2</sup> Informação fornecida por Queiroz durante o Seminário dos residentes ORL HCFMUSP, 2005.

Huizing e Groot (1987), em um estudo histopatológico de 21 pacientes com ototoxicidade por aminoglicosídeos, encontraram esse mesmo panorama: perda progressiva de células ciliadas externas da base da cóclea para o ápice. Sendo que, nos casos mais graves, os danos às células ciliadas externas são seguidos pela perda progressiva das células ciliadas internas.

Essa sequência parece ser um padrão predominante e a progressão base-ápice da perda de células ciliadas se correlaciona bem com a deficiência auditiva inicial em altas frequências. Com a progressão do processo patológico, outras células podem ser acometidas, como células de sustentação, células da estria vascular e mesmo células nervosas (Queiroz, 2005)<sup>3</sup>.

**Em nota de rodapé:**

---

<sup>3</sup> Informação fornecida por Queiroz durante o Seminário dos residentes ORL HCFMUSP, 2005.

Quanto às manifestações clínicas das alterações cocleares, usualmente o primeiro sintoma é o zumbido (geralmente de alta frequência e contínuo). Como visto acima, a perda auditiva inicia-se nas frequências altas, podendo progredir e acometer as frequências mais baixas. Importante observar que as alterações auditivas induzidas por aminoglicosídeos presentes após duas ou três semanas do término da terapia, são provavelmente definitivas (Queiroz, 2005)<sup>4</sup>

**Em nota de rodapé:**

---

<sup>4</sup> Informação fornecida por Queiroz durante o Seminário dos residentes ORL HCFMUSP, 2005.

A ototoxicidade tem sido estudada em muitas espécies animais, incluindo primatas, mas principalmente em porquinhos da Índia e, em menor grau, em ratos e chinchilas.

Atestando sua validade, modelos de mamíferos (cobaias, camundongos, ratos, chinchilas) replicam o padrão de dano ao aminoglicosídeos observado em humanos. A perda de células ciliadas no órgão de Corti progride da base para o ápice da cóclea e das células ciliadas externas para as células ciliadas internas. Conseqüentemente, a perda auditiva resultante, avaliada principalmente por meio da resposta auditiva do tronco cerebral em animais, começa em altas frequências e prossegue em frequências mais baixas. Essa replicação modelo animal/ humano é devido à semelhança entre a anatomia do sistema auditivo humano e dos roedores (Lin et al., 2021).

### **2.8.6 Mecanismos de ototoxicidade**

Como os aminoglicosídeos são seletivamente tóxicos para o rim e para a orelha interna, as pesquisas há muito tempo se concentram no mecanismo de transporte de drogas para esses dois órgãos.

Imamura e Adams (2003), confirmam que de fato, os aminoglicosídeos penetram em quase todos os tipos de células da cóclea, incluindo aquelas não danificadas por essas drogas. Além das células ciliadas, as áreas com maior afinidade e maior retenção de aminoglicosídeos são as células mesenquimais sob a membrana basilar, as células interdentes do ligamento espiral e os fibrócitos do tipo III. Tomados em conjunto, os resultados sugerem nenhuma relação direta entre a captação celular e a morte celular. A partir da soma das evidências, parece razoável afirmar que mais de um mecanismo de captação de aminoglicosídeos opera na orelha interna.

### **2.8.7 Formação de espécies reativas de oxigênio (ERO)**

Outra linha de pesquisa, sugere que a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) induzida por aminoglicosídeos seja o principal mecanismo subjacente à morte celular sensorial. Em geral, os efeitos prejudiciais da ERO são contidos pelos sistemas antioxidantes celulares, mantendo um equilíbrio redox. No entanto, uma superprodução de ERO desafia esse equilíbrio e pode produzir espécies oxidativas altamente reativas, como radicais de hidrogênio ou peroxinitrito, com conseqüências prejudiciais aos constituintes celulares, do DNA aos lipídios e proteínas, levando à morte celular.

Após o tratamento com aminoglicosídeos, EROs e seus produtos de reação surgem em células ciliadas ou em órgãos de explantes de tecido de Corti (Hirose; Hockenbery; Rubel, 1997; Sha; Schacht, 1999; Desa; Nichols; Smith, 2018), bem como surgem também no ouvido interno *in vivo* após injeções sistêmicas dessas drogas (Jiang; Sha; Schacht, 2005).

Choung et al. (2009) também relataram que o acúmulo de ERO é um importante passo no dano das células ciliadas induzida pela gentamicina e que a sensibilidade diferencial das células ciliadas no órgão de Corti está intimamente relacionada às diferenças no acúmulo de EROs.

Uma evidencia de que a formação da ERO está causalmente ligada à morte das células ciliadas é a demonstração de que os antioxidantes podem proteger contra a perda de células ciliadas e a função auditiva, induzidas por aminoglicosídeos.

### **2.8.8 Atenuação e prevenção da ototoxicidade**

Além das pesquisas acerca dos mecanismos que estão por detrás da toxicidade, há algum tempo, investigam-se possíveis abordagens terapêuticas com a finalidade de prevenção da perda auditiva. Atualmente, a maioria das tentativas de otoproteção tem como alvo a ERO.

Juntamente com a hipótese de envolvimento de ERO na ototoxicidade, a administração concomitante de antioxidantes fornece proteção contra danos às células ciliadas, induzidas por aminoglicosídeos, *in vitro* e *in vivo*. A literatura traz uma consistência de estudos, em modelos animais, atestando essa abordagem de que existe uma variedade de antioxidantes capazes de proteger a orelha interna contra os danos de vários antibióticos aminoglicosídeos.

Os antioxidantes foram eficazes contra vários aminoglicosídeos, incluindo a gentamicina, neomicina, canamicina, estreptomina, amicacina e tobramicina. As vias de administração desses antídotos também podem variar sem aparente prejuízo à sua eficácia, seja ela sistêmica ou intracoclear, ou através da janela redonda ou a introdução de enzimas antioxidantes na orelha interna por meio de vetores virais (Kawamoto et al., 2004).

Além do uso de antioxidantes, Barros (2014) em seu estudo com células-tronco mesenquimais em modelo animal de ototoxicidade por canamicina, concluiu que a terapia com células tronco (CTM) por via transtimpânica apresentou limiares auditivos



estatisticamente melhores, sugerindo efeito protetor contra os efeitos ototóxicos causados por aminoglicosídeos.

Apesar desses estudos bem-sucedidos em animais, é um desafio viabilizar o uso em humanos. Há muitas considerações como efeitos colaterais adicionais do agente protetor, eficácia e interações medicamentosas, que afetam a viabilidade de estender um tratamento que foi sucesso em um modelo animal à medicina humana.

Com base em estudos laboratoriais de prevenção da ototoxicidade, a aspirina (salicilato de acetila) foi o primeiro protetor testado com sucesso contra a perda auditiva induzida por gentamicina em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com controles placebo (Sha; Qiu; Schacht, 2006). Nesse estudo, enquanto 13% dos pacientes do grupo placebo atendiam aos critérios para perda auditiva, apenas 3% dos pacientes que receberam salicilato sofreram perda auditiva, indicando uma redução de 75% no risco. O tratamento com salicilato não influenciou os níveis séricos de gentamicina, nem interferiu em seu efeito antibacteriano. Com a dose de aspirina utilizada, não foi relatada maior incidência de zumbido, embora as complicações gástricas tenham ocorrido em 3% dos pacientes. O efeito benéfico da aspirina foi posteriormente confirmado em outro ensaio clínico (Behnound; Davoudpur; Goodarzi, 2009).

Feldman et al. (2007) estudaram um pequeno grupo de pacientes em hemodiálise e em uso de gentamicina por bacteremia. Eles testaram a administração concomitante de N-acetilcisteína, que reduziu significativamente a incidência de perda auditiva nesse grupo.

Por outro lado, a antioxidante vitamina E, não conferiu uma proteção estatisticamente significativa contra a ototoxicidade da gentamicina (Kharkheli et al., 2007).

Estudos recentes descobriram que a autofagia também pode desempenhar um papel importante como um mecanismo protetor da audição (He et al., 2017).

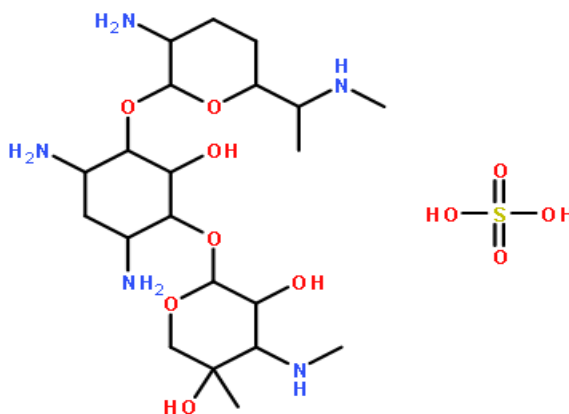
Esses estudos clínicos demonstram que a experimentação animal com perda auditiva induzida por aminoglicosídeos fornece uma boa, mas ainda não perfeita, base para a sua aplicação clínica em humanos. Portanto, parece que uma solução única para o problema da ototoxicidade induzida por aminoglicosídeos, pode não ser possível, até o presente momento.

## 2.9 Gentamicina

A gentamicina é uma substância natural produzida por um actinomiceto *Micromonospora purpúrea*, e foi inicialmente introduzido nos Estados Unidos em 1963 na clínica médica como sulfato de gentamicina. É um fármaco de primeira escolha por causa de seu baixo custo, amplo espectro de ação bacteriana, baixa taxa de resistência patogênica e de alergia, boa estabilidade e solubilidade em água. Sua atividade bactericida atinge os seguintes microorganismos multirresistentes: *Salmonella sp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus indol negativos e positivos*, *Escherichia coli*, *Klebsiela pneumoniae*, *Aerobactera aerogenes e Neiseira* e bactérias Gram-positivas como o *Staphylococcus sp* e *Streptococcus sp* (Costa, 2002).

Poucos são os estudos que discorrem sobre a farmacocinética da gentamicina, a maioria dos estudos trata dos aminoglicosídeos de modo geral (WHO, 1998). A gentamicina, tal como os demais aminoglicosídeos, é formada por dois aminoaçúcares ligados por uniões glucosídicas a um núcleo aminociclitol (Figura 3). É altamente solúvel em água, moderadamente solúvel em etanol, acetona e praticamente insolúvel a benzeno e hidrocarbonetos halogenados (The Merck Index An Encyclopedia of Chemicals and Drugs, 2006). A gentamicina se liga aos componentes da célula bacteriana e induz a produção de proteínas anormais, que são extremamente letais para as mesmas. Pode ser usada no tratamento de diversos tipos de infecções bacterianas, particularmente àquelas causadas por bactérias Gram negativas. Ela é capaz de eliminar as infecções bacterianas respiratórias, na pele, ossos e articulações, intra-abdominais, gastrintestinais, rins e trato urinário, bem como a septicemia, incluindo a sepe neonatal .

Figura 3 – Estrutura Molecular do Sulfato de Gentamicina.



A gentamicina é administrada regularmente no tratamento da septicemia neonatal precoce (observada até 72 horas de vida) e tardia (observada após 72 horas de vida) em unidade de terapia intensiva neonatal (Bertino; Rodvold; Destache, 1994). Para Finanore et al. (2019) na suspeita clínica de sepse neonatal deve-se coletar exames de rotina e cultura e iniciar o tratamento empírico com reavaliação de hemograma e PCR em até 72h.

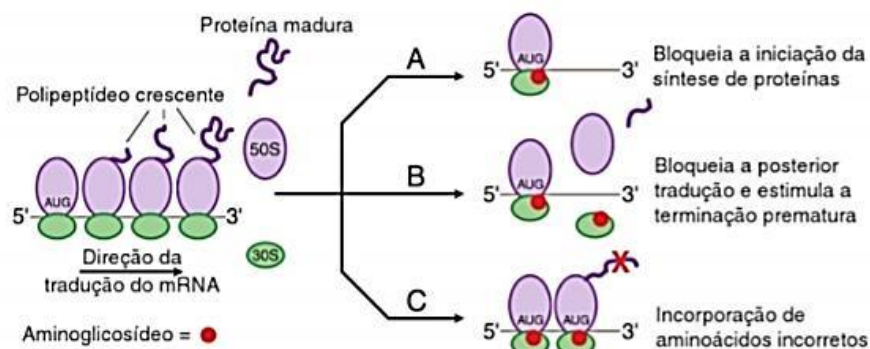
A gentamicina apresenta baixa absorção quando administrada por via oral e sua meia vida é de aproximadamente de 2 horas. Sua excreção é efetuada pelos rins, através de filtração glomerular, e é encontrada na urina na forma ativa (Spinosa; Gorniak; Bernardi, 2002).

### 2.9.1 Mecanismo de ação

Para chegar ao local de ação, a gentamicina difunde-se rapidamente na membrana externa das bactérias Gram-negativas, entrando no espaço periplasmático, em um transporte ativo dependente de oxigênio (Chaves; Tadi, 2021). O transporte através da membrana citoplasmática (interna) necessita de um gradiente elétrico para haver permeabilidade ao antibiótico, o que pode ser conseguido através do deslocamento dos íons de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ .

Uma vez no citoplasma, o mecanismo de ação da gentamicina passa pela inibição da síntese proteica nas bactérias sensíveis, como resultado de uma ligação irreversível ao RNA 16s da subunidade 30s do ribossomo bacteriano. Esta ligação pode levar ao bloqueio da síntese proteica ou origina alterações ao nível do RNA mensageiro, o que ocasiona uma leitura incorreta do código genético, formando-se peptídeos aberrantes ou não funcionais, tendo como resultado prático o bloqueio do crescimento e reprodução bacteriana (Beganovic et al., 2018). Essa ação é o que torna tal classe de antimicrobianos letal para a bactéria alvo (Figura 4) (Chambers, 2003).

Figura 4: Mecanismo de ação dos aminoglicosídeos, especificamente da gentamicina.



O aminoglicosídeo se liga a subunidade 30S do ribossomo bacteriano podendo: A. bloquear o início da síntese de proteínas; B. levar a liberação do complexo ribossomal causando uma parada prematura da tradução ou C. levar a adição de um aminoácido incorreto à proteína.

Fonte: Chambers (2003).

### 2.9.2 Espectro de ação

A gentamicina apresenta uma ampla atividade antibacteriana que atua contra a maioria dos bacilos gram-negativos aeróbios, como *Serratia* sp, *Proteus* sp, *Pseudomonas* sp, *Klebsiella* sp, *Enterobacter* sp e *Escherichia coli*. É ativa contra *Staphylococcus aureus* (Melo; Duarte; Soares, 2012).

### 2.9.3 Administração

A gentamicina é uma molécula policatiónica de elevada polaridade e peso molecular, estando desaconselhada a sua administração por via oral (menos de 1% é absorvida por esta via de administração) (Mathews; Bailie, 1987). Por este motivo, as vias parentéricas, de administração intramuscular (IM) e intravenosa (IV) são a forma natural para a administração de gentamicina para o tratamento de infecções sistêmicas. Na via parenteral, a dose da droga é calculada com base no peso do paciente (Figura 5)

Figura 5 - Antibioticoterapia para sepse neonatal

#### ANTIBIOTICOTERAPIA PARA SEPSE NEONATAL **SEPSE PRECOCE**: ampicilina + gentamicina

##### AMPICILINA – 300 mg/kg/dia EV

IC (semanas)	Dias de vida	Intervalo (horas)
≤ 29	0-28	12
	> 28	8
30 – 36	0-14	12
	> 14	8
37 – 44	0-7	12
	> 7	8
≥ 45	Todos	6

##### GENTAMICINA

IC (semanas)	Dias de vida	Dose (mg/kg)	Intervalo (horas)
≤ 29	0-7	5	48
	8-28	4	36
	≥ 29	4	24
30 – 34	0-7	4,5	36
	≥ 8	4	24
≥ 35	Todos	4	24

Fonte: Thomson reuters (2011).

### 2.9.4 Distribuição

O córtex renal e a perilíngua vão ficando progressivamente saturados com gentamicina ao longo do tratamento, atingindo-se aí concentrações altas, o que contribui decisivamente

para a sua conhecida nefrotoxicidade e ototoxicidade, especialmente no caso de tratamentos agressivos e prolongados no tempo (Mathews; Bailie, 1987; El-Sayed, 1994; Drug Information, 2005).

A farmacocinética em pediatria é diferente da dos adultos. Por exemplo, recém-nascidos têm mais fluido extracelulares por quilograma do que crianças e adultos. Isso afetaria o volume de distribuição de medicamentos hidrossolúveis, como a gentamicina, resultando em um maior volume de distribuição que diminui com a idade (Chisholm-Burns, 2016).

### **2.9.5 Eliminação**

A eliminação da gentamicina acontece quase na sua totalidade por filtração glomerular nas primeiras 24 horas pós-dose. Entre os fatores que podem afetar a eliminação da gentamicina, assim como na distribuição, também se destaca a idade. Apesar da eliminação de gentamicina ser semelhante entre adultos e crianças com mais de seis meses, a sua semivida pode prolongar-se consideravelmente no recém-nascido. Principalmente, nos recém-nascidos prematuros, uma vez que eles têm função renal comprometida, exigindo intervalos de dosagem mais longos em recém-nascidos.

### **2.9.6 Cinética**

Encontram-se perfeitamente identificados um conjunto de fatores capazes de afetar o perfil cinético da gentamicina no recém-nascido: idade gestacional e idade pós-natal, peso (atual e ao nascer), estado de hidratação, algumas patologias associadas e a medicação (Edwards; Low; Bissenden, 1986; Faura; Feret; Horga, 1991; Ronchera-Oms et al., 1995; Bezirtzoglou et al., 1996; Hammett-Stabler; Jonhs, 1998; Touw; Westerman; Sprij, 2009).

### **2.9.7 Prevenção da perda auditiva induzida por gentamicina**

Atualmente, não há medicamentos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) que previnam a perda auditiva induzida por aminoglicosídeos.

Kalinec et al. (2005) estudaram mecanismos subjacentes à perda auditiva induzida por gentamicina. Demonstraram in vivo e in vitro a eficácia de uma estratégia para prevenir a perda auditiva induzida por drogas usando L-carnitina (LCAR). Esse estudo mostrou que a LCAR impede alterações no limiar auditivo e danos cocleares em cobaias recém-nascidas expostas à gentamicina no útero. Assim, esses dados oferecem uma estrutura conceitual para o

design de ensaios clínicos usando um micronutriente seguro, LCAR, como uma estratégia simples para a ototoxicidade induzida por iatrogenia.

Brand et al. (2011) avaliaram se a 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase, conhecida como estatina, está presente na cóclea de ratos e se, mais especificamente, a sinvastatina é capaz de proteger as células ciliadas auditivas da morte celular apoptótica induzida por gentamicina em um modelo de camundongo *in vitro*. Os autores observaram uma redução significativa da perda de células ciliadas nos órgãos de Corti tratados com sinvastatina além de gentamicina, em comparação com amostras tratadas apenas com gentamicina. Esses resultados sugerem um efeito neuroprotetor das estatinas na orelha interna.

Embora diversos estudos busquem encontrar substâncias que atuem como agentes protetores contra a ototoxicidade induzida por aminoglicosídeos, nenhum tratamento elimina completamente o efeito ototóxico dessas drogas. Exemplos de agentes com efeitos protetores contra a ototoxicidade da gentamicina encontrados na literatura são os antioxidantes MitoQ e SkQR1 (Fujimoto; Yamasoba, 2019). Porém, nenhum estudo clínico foi relatado para otoproteção usando antioxidantes direcionados às mitocôndrias.

A (-) –Epigallocatequina-3-galato (EGCG) pode ser um fármaco otoprotetor contra a ototoxicidade induzida por amicacina e gentamicina, prevenindo a apoptose celular e reduzindo significativamente o estresse oxidativo (Zong et al., 2021).

## **2.9.8 Toxicidade**

Apesar de a gentamicina ser altamente eficaz no tratamento de infecções provocadas por bactérias aeróbias gram-negativas, é potencialmente tóxica para todos os grupos etários. Apresenta nefrotoxicidade, ototoxicidade e, ocasionalmente, bloqueio neuromuscular e hipersensibilidade. O grau da toxicidade está relacionado com o regime de dosificação e duração do tratamento (Mathews; Bailie, 1987; Meurier et al., 1987; Chan, 1989).

### **2.9.8.1 Nefrotoxicidade**

Está bem estabelecido na literatura que a gentamicina é um agente nefrotóxico, atingindo cerca de 5% à 15% dos doentes (Elhanan; Siplovich; Raz, 1995). O período médio de tempo necessário para que se desenvolva nefrotoxicidade induzida por este fármaco é de pelo menos 5 dias (Semchuk et al., 1995). As alterações renais normalmente são reversíveis, uma vez que as células do túbulo proximal podem se regenerar, caso após os primeiros sinais

de toxicidade, o tratamento seja descontinuado (Mathews; Bailie, 1987; Hammett-Stabler; Johns, 1998). A nefrotoxicidade da gentamicina é atribuída ao seu acúmulo no rim, podendo progredir até uma completa inativação funcional.

Apesar do uso generalizado da gentamicina, há uma escassez de dados quantificando a nefrotoxicidade induzida pelo seu uso em recém-nascidos (Nestaas et al., 2005).

Uma revisão narrativa recente incluiu dez estudos de uso de gentamicina em recém-nascidos, onde a nefrotoxicidade foi avaliada usando creatinina plasmática (Kent et al., 2014). Curiosamente, sete desses estudos não relataram nefrotoxicidade, enquanto os três restantes relataram variadas taxas, sendo o máximo de 27% (Martínková et al., 2010).

Os recém-nascidos parecem ser mais resistentes que os outros pacientes à nefrotoxicidade induzida pela gentamicina, devido à incapacidade de acumular a droga nas células tubulares, pela imaturidade renal dessa população (Rajchgot et al., 1984).

O risco de nefrotoxicidade pode ser minimizado pelo monitoramento do nível sérico com ajuste da dose e redução da duração do tratamento (Destache, 2014). Pensa-se que vários fatores de risco predisõem à nefrotoxicidade, incluindo aumento da idade, doença renal pré-existente, uso de diuréticos, exposição ao contraste radiográfico, depleção de volume circulante e uso de outros medicamentos nefrotóxicos (Bertino et al., 1993; Hock; Anderson, 1995; Barza et al., 1996; Choudhury; Ahmed, 1997).

### **2.9.8.2 Ototoxicidade**

A ototoxicidade da gentamicina acomete tanto o sistema vestibular quanto o coclear. Sendo primariamente vestibulotóxica (Forge; Schacht, 2000; Ahmed et al., 2012), causando danos ao aparelho vestibular, afetando inicialmente as cristas e progredindo para as regiões estriolares da mácula (Rybak, 2005). Clinicamente, levando a tonturas, ataxia e nistagmo.

Já a destruição das células sensoriais auditivas do órgão de Corti leva à cocleotoxicidade, que está associada à superprodução de radicais livres oxidativos (Rybak; Kelly, 2003), apresentando, clinicamente, o quadro de perda auditiva neurossensorial.

Os níveis séricos de gentamicina não têm valor na previsão do início, ocorrência ou gravidade da vestibulotoxicidade ou cocleotoxicidade. A interrupção da gentamicina no aparecimento de sinais ou sintomas de ototoxicidade pode reduzir a incidência de ototoxicidade permanente.

Uma revisão da ototoxicidade da gentamicina, incluindo artigos publicados entre 1975 e 1982, identificou oito estudos (559 pacientes) que avaliaram a gentamicina e verificaram que a frequência de vestibulotoxicidade é de 2,7% e a de cocleotoxicidade é de 8,3% (Kahlmeter; Dahlager, 1984). Uma revisão subsequente em 2008, utilizando diferentes critérios de inclusão, avaliou quatro estudos adicionais (147 pacientes) e encontrou uma frequência de vestibulotoxicidade de 10,9% uma semana após o término do tratamento (Ariano; Zelenitsky; Kassum, 2008). Esta revisão não avaliou a cocleotoxicidade ou o efeito da duração da terapia sobre o risco de ototoxicidade.

Hayward et al. (2018) fizeram uma revisão de 36 estudos em humanos, com idade superior ou igual a 16 anos, uso de gentamicina intramuscular ou intravenosa como dose única, grupo controle, efeitos adversos monitorados. Nenhum episódio de ototoxicidade foi relatado nessa revisão.

Smyth et al. (2019) pesquisaram a incidência da vestibulotoxicidade da gentamicina em 42 pacientes. Em 7,1% dos indivíduos foi relatada a vestibulotoxicidade assintomática, sendo o déficit reduzido em algumas horas. Portanto, a gentamicina pode causar vestibulotoxicidade assintomática e reversível.

Um estudo piloto com bebês da UTIN (91 indivíduos) revelou que aqueles com terapia sepse de gentamicina por  $\geq 5$  dias tinham duas vezes mais chances de serem encaminhados para uma triagem auditiva de emissão otoacústica produção de distorção em comparação com os outros (Cross et al., 2015).

Durante busca mais recente na literatura, os estudos encontrados não se aprofundaram em pesquisar sobre a incidência da cocleotocixidade da gentamicina nem na população adulta tampouco na infantil.

## **2.10 Audição do neonato e gentamicina**

Uma grande proporção de recém-nascidos é exposta a antibióticos intravenosos logo após o nascimento, devido à sepse neonatal precoce. Sepse neonatal é uma infecção sistêmica que ocorre em bebês com menos de 28 dias de vida e é uma importante causa da morbimortalidade de recém-nascido (Edwards; Baker, 2004). A sepse neonatal de início precoce tem sido definida de forma variável com base na idade de início, com bacteremia ou meningite bacteriana ocorrendo  $\leq 72$ h em neonatos prematuros hospitalizados na UTIN, contra  $< 7$  dias em neonatos à termo. Em prematuros, a sepse precoce é definida de maneira mais



consistente como ocorrendo nos primeiros 3 dias de vida e é causada por patógenos bacterianos transmitidos verticalmente de mãe para filho antes ou durante o parto (Hornik et al., 2012). Sepses de início tardio é sepsis que ocorre após 72 horas em recém-nascidos prematuros e 7 dias de vida em recém-nascidos à termo. Pode ser causada verticalmente ou horizontalmente por patógenos adquiridos.

De fato, a infecção bacteriana invasiva é comumente encontrada nessa população. As manifestações de infecção geralmente são inespecíficas e a progressão pode ser muito rápida, com alto risco de morbimortalidade, especialmente nos países em desenvolvimento e, qualquer atraso no tratamento pode ser fatal. Portanto, a antibioticoterapia empírica de dois ou três dias é iniciada imediatamente após a obtenção das culturas, sem aguardar os resultados, na presença de fatores de risco para infecção e/ ou com a menor suspeita de infecção durante o período neonatal. Os antibióticos devem ser reavaliados quando os resultados das culturas e testes de sensibilidade estiverem disponíveis. Se as culturas forem negativas e os achados clínicos forem bons, os antibióticos devem ser suspensos. Devido à natureza inespecífica da sepsis neonatal, especialmente em bebês prematuros pequenos, os médicos continuam os antibióticos uma vez iniciados. Se um bebê tiver pneumonia ou o que parece ser sepsis, os antibióticos não devem ser interrompidos, mesmo que as culturas sejam negativas.

A duração do tratamento depende da resposta inicial aos antibióticos apropriados, mas deve ser de 10 a 14 dias na maioria dos bebês com sepsis e infecção focal mínima ou ausente. Em bebês que desenvolveram sepsis durante a primeira semana de vida (sepsis neonatal precoce), a terapia empírica deve abranger *Streptococcus* do grupo B, *Enterobacteriaceae* (especialmente *E. coli*) e *Listeria monocytogenes*. Os antimicrobianos usados para tratar a sepsis em neonatos geralmente incluem beta-lactâmicos, como ampicilina, oxacilina e cefotaxima. Classes antimicrobianas adicionais utilizadas para o tratamento da sepsis neonatal incluem o glicopeptídeo vancomicina e aminoglicosídeos, sendo geralmente eficazes contra todos esses organismos. Esse mesmo protocolo serve para bebês que desenvolveram sepsis após os primeiros dias de vida (sepsis neonatal tardia). Nas infecções hospitalares, a netilmicina ou a amicacina devem ser preferidas.

A gentamicina é o aminoglicosídeo mais usado e o segundo medicamento mais comumente usados em bebês hospitalizados (Hsieh et al., 2014). Também é comumente utilizado em combinação com ampicilina como terapia empírica para sepsis em recém-nascidos e bebês (Taketomo; Hodding; Kraus, 2013). A amicacina também é amplamente

utilizada para tratamento de infecções em recém-nascidos, com objetivo terapêutico e profilático, proporcionando um decréscimo na mortalidade perinatal, resultado do incremento nos cuidados neonatais, aumentando a sobrevivência de crianças nascidas com baixo peso e muito baixo peso, porém aumentando a possibilidade de sequelas, entre as quais a auditiva.

É consenso na literatura mundial que a incidência da perda auditiva entre os recém-nascidos provenientes da UTIN é significativamente maior que nos recém-nascidos de alojamento conjunto. No Reino Unido, por exemplo, 1-2/1000 bebês nascem com perda auditiva e bebês internados na unidade neonatal por mais de 48h têm prevalência aumentada de perda auditiva (1 em 100 nascidos vivos).

A perda auditiva em neonatos de unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN) varia de 2 à 15% em comparação com 0,3% em nascimentos a termo (Yoon et al., 2003). Estudo recente de Nair et al. (2021), corrobora esse estudo anterior, uma vez que obteve taxas de prevalência de perda auditiva em recém-nascidos de UTIN de 6,3 a cada 100, enquanto que a prevalência em sua população geral foi de 0,25 em 100. A causa desta incidência maior da perda auditiva no grupo da UTIN provavelmente é multifatorial. Isso inclui muito baixo peso ao nascer, icterícia grave, hipóxia, medicamentos e outros.

A maioria das admissões na UTIN recebe terapia aminoglicosídeo potencialmente ototóxica, como a gentamicina, para sepse presumida.

A ototoxicidade por gentamicina é estabelecida em adultos e, apesar de alguns estudos conflitantes, há evidências substanciais de perda auditiva induzida por gentamicina também em neonatos. A ototoxicidade por aminoglicosídeo em crianças mais velhas e em adultos se manifesta como perda auditiva neurossensorial bilateral irreversível, iniciando em altas frequências (Forge; Schacht, 2000; Buszman; Wrzesniok; Trzcionka, 2007).

A farmacocinética e a disposição dos medicamentos são diferentes em pacientes pediátricos em comparação aos adultos. Nesse contexto, a Food and Drug Administration, ao considerar as alterações complexas e as diferenças anatômicas, bioquímicas e fisiológicas relacionadas à idade, propôs classificar as populações pediátricas como neonatos (do nascimento até o 1º mês de vida), lactentes (entre 1 e 24 meses), criança e adolescente (FDA US, 2008).

Por esses motivos, justifica-se a necessidade de realizar estudos farmacocinéticos, principalmente nos primeiros meses de vida. Por exemplo, em neonatos muito prematuros

(idade gestacional <32 semanas), as características farmacocinéticas dos antibióticos podem variar daquelas dos neonatos a termo, devido a diferenças na absorção, distribuição, metabolismo e excreção de medicamentos, sendo que todos esses processos se desenvolvem rapidamente durante o primeiro ano de vida (Milsap; Jusko, 1994; Touw; Westerman; Sprij, 2009).

Tradicionalmente, a gentamicina é administrada 2-3 vezes ao dia. No entanto, evidências recentes sugerem que o intervalo estendido (ou seja, > 24 horas) pode ser aplicável em recém-nascidos.

Garcia et al. (1997) estudaram a variação dos parâmetros farmacocinéticos da gentamicina em neonatos. Avaliaram 89 recém-nascidos em tratamento com gentamicina. A idade gestacional variou de 25 a 41 semanas e a idade pós-natal entre 1 e 30 dias. Os pesos estavam entre 600 e 4.400 gramas. Os grupos foram estabelecidos de acordo com a idade gestacional (abaixo de 34 semanas, 34-37 semanas e acima de 37 semanas) e idade pós-natal (acima e abaixo de 7 dias). A dose média foi de 2,45 +/- 0,4mg/ kg/ dose. Eles concluíram que as dosagens aplicadas foram suficientes para atingir os níveis sanguíneos potencialmente terapêuticos. No entanto, a dosagem deve ser administrada em intervalos diferentes, de acordo com as faixas etárias, a fim de permitir que os níveis mínimos diminuam para valores considerados terapêuticos. Recomenda-se um intervalo de 24 horas de administração para bebês prematuros e com idade pós-natal inferior a 7 dias e um intervalo de 12 horas para o restante da população infantil.

Lundergan et al. (1999) descreveram estudo sobre o uso de antibiótico em neonatos, sendo a ampicilina e a gentamicina a primeira escolha em tratamento de infecções bacterianas. Em recém-nascidos a termo, o uso de dosagem de gentamicina de 4mg/ kg a cada 24 horas tem se mostrado mais eficiente do que 2mg/ kg a cada 12 horas. O uso de dose de gentamicina menos frequente é associado à baixa incidência de nefrotoxicidade e ototoxicidade.

Revisão feita por Darmstadt et al. (2008) verificou que os dados disponíveis sobre o uso de gentamicina entre os neonatos sugerem que intervalos de dosagem prolongados e doses mais altas (> 4 mg/ kg) conferem um perfil farmacocinético favorável, o potencial para maior eficácia clínica e menor toxicidade a custo reduzido. Esses autores recomendam o seguinte regime simplificado de dosagem com base no peso para o tratamento de infecções neonatais graves nos países em desenvolvimento: 13,5 mg (dose absoluta) a cada 24 horas para

neonatos de  $\geq 2.500\text{g}$ , 10 mg a cada 24 horas para neonatos de 2.000 a 2.499 e 10 mg a cada 48 horas para neonatos  $< 2.000\text{g}$ .

Rao, Srinivasjois e Moon (2016) concluíram que não há evidências suficientes dos ensaios clínicos randomizados atualmente disponíveis para concluir se um regime de gentamicina “uma vez por dia” ou “doses múltiplas por dia” é superior no tratamento de sepse neonatal comprovada. No entanto, os dados sugerem que as propriedades farmacocinéticas de um regime de gentamicina “uma vez ao dia” são superiores a um regime de “doses múltiplas por dia”, na medida em que atinge níveis máximos mais altos, evitando níveis mínimos tóxicos. Não houve alteração na nefrotoxicidade ou toxicidade auditiva.

A ototoxicidade pode ser exacerbada quando a gentamicina é usada por tempo prolongado (English et al., 2004; Kawamoto et al., 2004), ciclos múltiplos (Yoon et al., 2003), concomitantemente com outros medicamentos ototóxicos (Robertson et al., 2006), em ambiente barulhento da UTIN (Zimmerman; Lahav, 2013), durante hipóxia (Lin et al., 2011) ou em alguns indivíduos com predisposição genética para o desenvolvimento de perda auditiva (Skou et al., 2014).

Brummett et al. (1990) em estudos pré-clínicos sugeriram que co-terapêuticas como a vancomicina potencializam sinergicamente a ototoxicidade dos aminoglicosídeos.

Garinis et al. (2017) examinaram se o nível de som ambiente e/ ou exposição cumulativa de gentamicina afetavam os resultados da triagem auditiva da UTIN. Foi um estudo prospectivo com 82 bebês ( $< 37$  semanas de idade gestacional) admitidos na UTIN da Oregon Health & Science University. O nível médio de som ambiente foi de 62,9 dBNA (faixa de 51,8-70,6 dBNA), excedendo em muito a recomendação da Academia Americana de Pediatria (AAP) de  $< 45,0$  dBNA. Mais de 80% dos indivíduos receberam tratamento com gentamicina. Aqueles que receberam  $\geq 4$  doses padronizadas de gentamicina tiveram uma probabilidade significativamente maior de serem encaminhados à avaliação de EOAPD em comparação com aqueles que receberam  $< 4$  doses padronizadas. Os co-fatores associados ao aumento significativo das taxas de encaminhamento das EOAPD neste estudo incluíram o tratamento com vancomicina e baixos escores de Apgar. Além disso, uma interação sinérgica entre gentamicina e níveis mais altos de sons ambientais sustentados pode estar presente. No entanto, isso não pôde ser avaliado diretamente neste estudo piloto.

Fitzgerald et al. (2019) estudaram a incidência local de perda auditiva em recém-nascidos com encefalopatia hipóxico-isquêmica. Avaliaram 42 bebês que receberam hipotermia terapêutica, sendo que 4 (9,5%) dos quais apresentavam deficiência auditiva. Este estudo confirma que a deficiência auditiva é comum em bebês a termo submetido à hipotermia terapêutica para EHI moderada/grave. Porém, não foi encontrada associação da perda auditiva com o uso de gentamicina. Nesses casos, a vigilância do desenvolvimento deve incluir audiometria formal.

Muito embora o impacto do tratamento com gentamicina no desenvolvimento de perda auditiva neurossensorial em crianças maiores e em adultos esteja bastante consolidado na comunidade científica, é possível observar que uma gama ampla de pesquisadores que se propuseram a estudar o tema na população de recém-nascidos têm encontrado resultados que sugerem que a gentamicina administrada em doses terapêuticas controladas e em duração menor ou igual à 7 dias, confere segurança ao tratamento desta população (Hess et al., 1998; Aust, 2001; Robertson et al., 2006; Hille et al., 2007; Vella-Brincat et al., 2011; Fjalstad et al., 2013; Setiabudy et al., 2013).

Finitzo-Hieber et al. (1979) relataram os resultados de um estudo de acompanhamento de quatro anos iniciado em 1970 sobre os efeitos a longo prazo do uso de gentamicina e canamicina em recém-nascidos. Avaliações audiométricas, vestibulares e psicométricas foram realizadas em bebês e crianças controle pareados tratados com gentamicina, com canamicina e sem tratamento. Nenhuma perda auditiva neurossensorial substancial ou disfunção vestibular foi identificada nesses pacientes que poderiam ser atribuídos a terapia com os medicamentos utilizados no estudo.

McCracken (1986) avaliou o potencial ototóxico dos aminoglicosídeos estreptomicina, canamicina e gentamicina em sete estudos prospectivos e controlados de 1321 recém-nascidos. Os resultados indicaram que o risco dos recém-nascidos desenvolverem clinicamente uma significativa alteração auditiva após 3 a 7 dias do uso da gentamicina é muito pequeno. O referido autor concluiu que os aminoglicosídeos têm sido utilizados com um grau elevado de segurança e eficácia em neonatos e crianças por mais de duas décadas.

Colding et al. (1989) realizaram testes audiométricos aos quatro anos de idade em 69 de 105 crianças que receberam infusão intravenosa contínua de gentamicina durante terapia intensiva neonatal. Uma perda auditiva de 20 dB foi encontrada em 2 delas (2,8%).

Aust (2001) estudou a cocleotoxicidade da gentamicina em neonatos de risco. Dos 8.333 recém-nascidos examinados para distúrbios auditivos, 134 haviam recebido tratamento prévio com gentamicina. Destes, oito bebês (5,8%) sofriam de perda auditiva neurossensorial e todas tinham histórico de outros indicadores de risco para deficiência auditiva (por exemplo, asfixia perinatal, acidose, icterícia grave ou meningite).

Jornada (2009) realizou um estudo de caso-controle com 35 bebês da UTIN, com idade gestacional entre 28 a 32 semanas, que receberam algum antibiótico potencialmente ototóxico (gentamicina, amicacina ou vancomicina), por pelo menos 7 dias. A avaliação auditiva foi realizada por meio de EOAPD. O grupo de casos foi testado antes do uso de medicamentos e no sétimo dia de tratamento. O grupo controle não apresentou alteração auditiva. No grupo de casos, seis recém-nascidos apresentaram alteração no primeiro exame, resultado que se manteve no sétimo dia. Portanto, neste estudo, as alterações auditivas não estão diretamente relacionadas ao uso de medicamentos, uma vez que os recém-nascidos já apresentavam as alterações por ocasião do primeiro exame. Desta forma, não se pôde atribuir a perda auditiva ao uso de antibióticos e sim aos fatores de risco associados à prematuridade.

Baggio et al. (2010) verificaram o aspecto funcional das células ciliadas externas da cóclea e os regimes de tratamento utilizados no tratamento de infecções no período neonatal. Estudaram 26 cobaias albinas, por meio de EOAPD, antes e após o uso de gentamicina. Em todas as avaliações, o estado funcional das células ciliadas externas, estudado por meio das EOAPD, mostrou-se preservado. Portanto, neste estudo, não foi observado alterações nas funções das células ciliadas externas nas cobaias albinas tratadas com gentamicina nas doses de 4 mg/ kg/ dia e 2,5 mg/ kg/ a cada 12 horas, por 10 e 14 dias.

Johnson et al. (2010) examinaram se as mutações no gene 12S rRNA estão associadas à ototoxicidade induzida por aminoglicosídeo. Um total de 378 crianças com peso ao nascer <2500g foram tratadas com gentamicina durante sua permanência nas unidades de terapia intensiva neonatal. Mutações no gene 12S rRNA foram observadas em 4 crianças (0,9%), todas tratadas com gentamicina. No entanto, eles não mostraram evidências de perda auditiva. O baixo peso ao nascer foi um fator de risco relacionado à presença de falha na TANU.

Best et al. (2011) em uma coorte pediátrica de 79 crianças em uso diário de gentamicina, a ototoxicidade irreversível, ou seja, anormalidade persistente três meses após a exposição à gentamicina, foi comum, com incidência de 1,88% na coorte geral e 3,1% no subgrupo de pacientes oncológicos.

Vella-Brincat et al. (2011) em uma grande auditoria (n=2347) retrospectiva, de um único centro, mostraram que os resultados da triagem auditiva em bebês não encontraram risco aumentado de ototoxicidade com o tratamento com gentamicina, especialmente em comparação com altas taxas de ototoxicidade associadas à vancomicina.

Cooper et al. (2011) examinaram a possibilidade de perda auditiva em 528 crianças que receberam altas doses de gentamicina. Os neonatos foram agrupados em dois grupos, com menos de 1500g e com mais de 1500g de peso ao nascer. A gentamicina foi administrada na dose de 4mg/ kg/ a cada 48 horas se o peso ao nascer fosse <1250g, caso contrário, o intervalo de administração foi de 24 horas. Dados de emissões otoacústicas foram monitorados. Nos recém-nascidos do grupo 1, a falha nas EOA foi de 34,1%, enquanto nos recém-nascidos do grupo 2, a falha foi de 9%. Neste estudo, bem como no subsequente, é importante observar que o resultado versa sobre falha na triagem auditiva e não em diagnóstico de perda auditiva.

Cross et al. (2015), testaram a hipótese de que a sepse associada a exposição intravenosa à gentamicina aumentam o risco de perda auditiva nas internações em UTIN. Para isso, avaliaram os dados de EOAPD de 91 bebês obtidos antes da alta hospitalar para avaliar o desempenho auditivo. Eles observaram que ocorreu um risco aumentado de encaminhamento para diagnóstico audiológico naqueles bebês que receberam  $\geq 4$  dias de administração intravenosa de gentamicina, podendo contribuir para a maior prevalência de perda auditiva em neonatos de UTIN. Os autores sugerem que estudos subsequentes também precisam obter dados audiológicos de diagnóstico de acompanhamento para verificar se os resultados da triagem auditiva são preditores confiáveis de perda auditiva permanente após exposição à gentamicina na UTIN.

Pacifici (2015) concluiu em seu levantamento bibliográfico quanto a ototoxicidade da gentamicina que esta pode ser usada em neonatos com efeitos muito raros na audição, desde que as precauções de monitoramento sejam rigorosamente respeitadas.

Fuchs et al. (2016) estudaram a associação do uso de gentamicina e a perda auditiva neurossensorial em 1582 recém-nascidos <32 semanas e de muito baixo peso (<1500g). Os pacientes com testes anormais foram encaminhados ao otorrinolaringologista pediátrico para uma avaliação audiológica abrangente, incluindo PEATE. Todos os pacientes foram avaliados novamente aos 18 meses, 3 anos 6 meses e 5 anos, pelo teste auditivo Stycar ou pelo teste de voz sussurrada. Crianças com um desses testes alterados foram encaminhadas ao otorrinolaringologista pediátrico para avaliação por audiometria condicionada ou audiometria

lúdica e um PEATE diagnóstico. Os resultados desse estudo sugerem que a administração de gentamicina em doses terapêuticamente controladas não está associada ao desenvolvimento de perda auditiva neurossensorial em bebês com muito baixo peso. Entretanto, esses autores tomaram o cuidado de abordar que tanto este estudo, quanto os estudos anteriores que também relatam a ausência de ototoxicidade da gentamicina em recém-nascidos, sofrem de limitações metodológicas, incluindo tamanho pequeno da amostra, informações incompletas sobre a exposição à gentamicina e ausência de avaliação audiológica em longo prazo. A deficiência auditiva pode ser resultado do efeito combinado de prematuridade, baixo peso ao nascer, tratamento com gentamicina e outros medicamentos ototóxicos, como furosemida e vancomicina, e fatores genéticos. Como conclusão, o estudo afirma que a perda auditiva neurossensorial continua sendo uma complicação grave da prematuridade. A gentamicina é um medicamento potencialmente ototóxico. No entanto, a ototoxicidade relacionada à gentamicina pode ser minimizada com tratamentos relativamente curtos, monitorização cuidadosa dos níveis sanguíneos, ajuste da dose e idealmente futuros testes genéticos. Além disso, deixam como sugestão que um grande estudo prospectivo com acompanhamento audiológico de longo prazo é necessário para confirmar esses achados.

Estudo de Puia-Dumitrescu et al. (2018), com dados de triagem auditiva de 84.808 bebês expostos à gentamicina, indica que a administração de antibiótico não está associada à falha na triagem auditiva no momento da alta da internação na UTIN. Porém, este estudo, mostrou várias limitações, a maioria relacionada ao desenho observacional retrospectivo. Uma das limitações é a de que não foi encontrado nenhum dado de acompanhamento pós-alta hospitalar. Dada a definição de triagem auditiva alterada, só se puderam tirar conclusões sobre os efeitos da gentamicina na triagem auditiva com falha no hospital. Não se pode excluir o risco de perda auditiva neurossensorial em longo prazo ou tardia. Embora estudos sugiram que a triagem precoce é um bom preditor de resultados auditivos tardios (Xoinis et al., 2007), o padrão ouro seria investigar se a falha na triagem auditiva em bebês tratados com gentamicina se confirma no diagnóstico audiológico ou se o monitoramento audiológico desses bebês acaba por diagnosticar número considerável de perda auditiva tardia.

Canet et al. (2018) estudaram 92 crianças tratadas com gentamicina intravenosa por risco séptico/ sepsé ou infecção do trato urinário. As crianças foram submetidas às EOAE seriais: na admissão, no final do tratamento e um mês após a alta hospitalar. Como resultado final, nenhum dos sujeitos foi afetado pelo tratamento. Portanto, a gentamicina parece ser um antibiótico seguro em tratamentos com duração menor que 10 dias e nas doses prescritas.



Estudo avaliou a incidência da perda auditiva em 56 neonatos nascidos com idade gestacional de 32-36 semanas. Quinze (grupo 1) e vinte (grupo 2) neonatos foram tratados com 2,5 mg/kg de gentamicina a cada 12 horas e 4 mg/kg de gentamicina a cada 36 horas, respectivamente. O grupo 3 incluiu vinte e um neonatos sem terapia de gentamicina. Nenhum neonato apresentou perda auditiva (Shimizu et al., 2019).

Hemmingsen et al. (2020) avaliaram a associação entre exposição à gentamicina no período neonatal e a audição em idade escolar. Esse estudo incluiu 219 crianças expostas a um regime de gentamicina em altas doses (6mg/kg) como neonatos, convidadas para acompanhamento em idade escolar. A audição foi avaliada com audiometria tonal pura. Como resultado, o aumento dos limiares auditivos foi associado ao menor peso ao nascer e doença pós-natal da orelha média, mas não ao nível de exposição à gentamicina. Portanto, a exposição a um regime de altas doses de gentamicina no período neonatal não foi associada a um aumento dos limiares auditivos em escolares.

### 3. **OBJETIVOS**

---

### **3.1 Objetivo geral**

O presente estudo tem como objetivo investigar os efeitos precoces e tardios sobre a audição dos neonatos que foram expostos ao aminoglicosídeo gentamicina após o nascimento, ou seja, antes da alta hospitalar.

### **3.2 Objetivos específicos**

- Comparar neonatos expostos à gentamicina com grupos distintos associados com outros indicadores de risco para a deficiência auditiva, verificando em qual ocorre maior incidência de falha na triagem auditiva.
- Analisar a incidência dos demais indicadores de risco para a deficiência auditiva na população estudada.
- Estabelecer relação entre o potencial ototóxico dos antibióticos e das co-terapêuticas, utilizando a porcentagem de falha na triagem auditiva como critério.

#### ***4. CASUÍSTICA E MÉTODO***

---

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), sob o registro CAAE 32208620.8.0000.5440.

Este estudo foi dividido em duas partes: parte I, sendo um estudo retrospectivo, o acesso à coleta de dados de prontuários foi devidamente autorizado pela assessora de direção hospitalar da instituição escolhida. Ainda na parte I foi realizado estudo de prontuários no centro de saúde auditiva de média complexidade do município, para onde foram encaminhados os bebês que falharam na triagem auditiva neonatal, bem como àqueles para quem foi sugerido o monitoramento audiológico. Sendo obtida autorização da secretária de saúde do município para tal investigação. A parte II é um estudo transversal, onde um questionário foi aplicado via telefone, com a mãe ou responsável do bebê do grupo I.

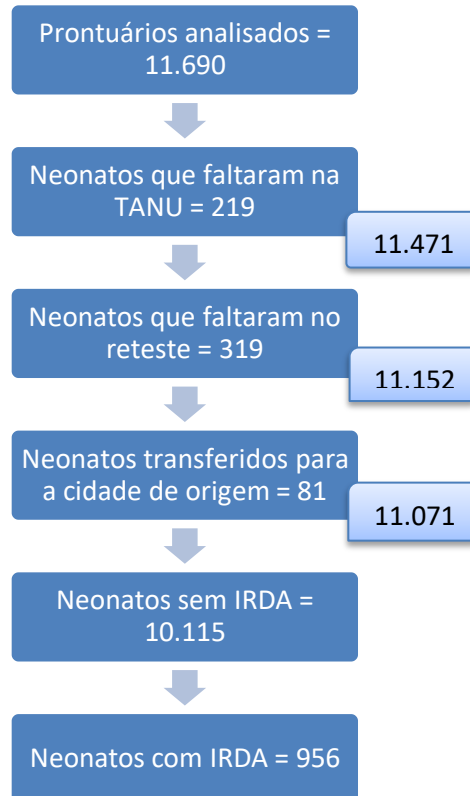
#### **4.1 Característica da amostra**

Foram analisados 11.690 prontuários de todos os neonatos nascidos vivos, de ambos os sexos, cujo nascimento ocorreu nas dependências da Fundação Municipal Irene Siqueira Alves – “Vovó Mocinha” – Maternidade Gota de Leite, no município de Araraquara – SP, no período de 01 de Janeiro de 2014 a 31 de Janeiro de 2020 e que estavam inseridos no programa de triagem auditiva neonatal universal desta maternidade de alto risco.

Neste momento, considera-se importante elucidar o fato que a fonoaudióloga avaliadora da maternidade onde se realizou a coleta retrospectiva de dados é a pesquisadora deste estudo.

Foram excluídos da amostra os neonatos que não apresentavam nenhum indicador de risco para a deficiência auditiva, aqueles que não compareceram ao agendamento, aqueles que iniciaram a triagem, mas que desistiram no decorrer do processo e aqueles cujos pais e/ ou responsáveis optaram por realizar o exame de triagem auditiva em outro local, por motivos pessoais. Portanto, foram incluídos neste estudo apenas os neonatos que apresentavam um ou mais indicadores de risco para a deficiência auditiva e que concluíram toda a etapa da TANU na maternidade de origem.

Figura 6 – Fluxograma dos critérios de inclusão e exclusão da amostra.



Em se tratando de um estudo retrospectivo, as informações de anamnese e de resultados da triagem auditiva neonatal foram coletadas a partir do banco de dados do Setor de Fonoaudiologia da maternidade. Quando alguma informação complementar foi necessária, solicitou-se o prontuário médico do paciente através do Setor de Faturamento da instituição.

O número total de indivíduos participantes da pesquisa foi dividido em grupos, conforme o fluxograma abaixo:

- Grupo 1 – Gentamicina

Neonatos que estiveram expostos a um único indicador de risco para a deficiência auditiva: o uso da gentamicina intravenosa, em dose única, na sua maioria na dosagem de 4mg/kg/dia, por no mínimo 5 dias, para tratamento de infecções neonatais. Deste grupo, se originaram dois subgrupos:

- Subgrupo 1.1: aqueles que passaram na triagem auditiva neonatal e receberam alta com orientação de monitoramento audiológico;

- Subgrupo 1.2: aqueles que falharam na triagem auditiva neonatal e que, portanto, foram encaminhados para avaliação audiológica.

- Grupo 2 – Gentamicina e outros IRDA

Neonatos expostos concomitantemente a dois ou mais indicadores de risco para a deficiência auditiva, sendo que um desses indicadores era, obrigatoriamente, ter feito uso da gentamicina. Deste grupo se originaram dois subgrupos:

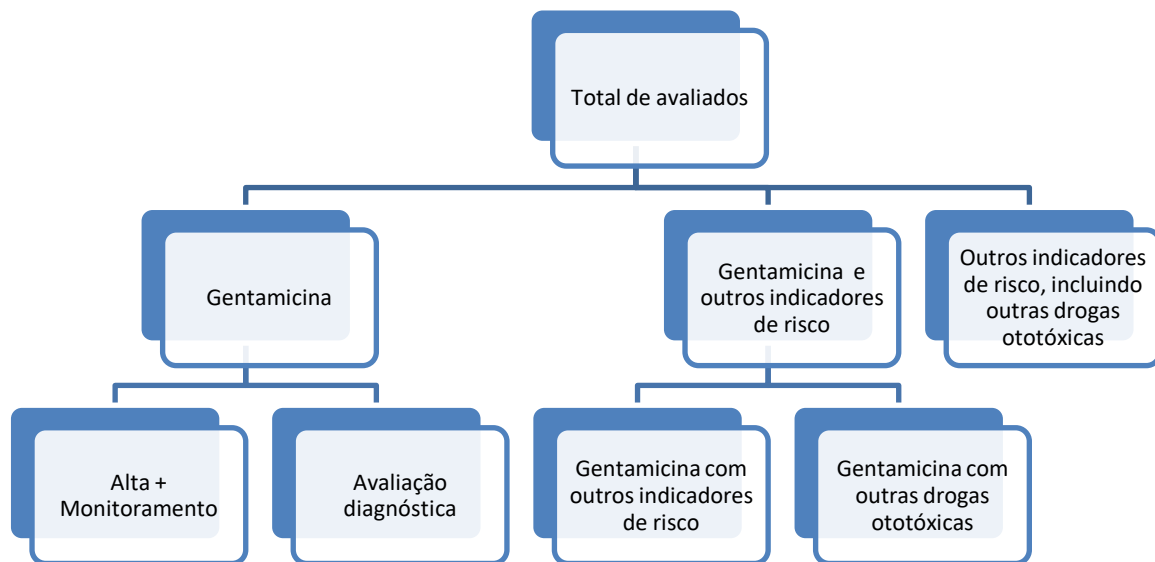
- Subgrupo 2.1: dos indivíduos expostos à gentamicina e outros IRDA, que não outras drogas ototóxicas;

- Subgrupo 2.2: dos indivíduos expostos à gentamicina e outros IRDA, incluindo outras drogas ototóxicas.

- Grupo 3 – Qualquer IRDA, exceto o uso de gentamicina

Neste grupo, estão os neonatos que tiveram a presença de um ou mais IRDA, que não o uso da droga ototóxica gentamicina.

Figura 7 – Fluxograma da divisão da amostra em grupos



## 4.2 Procedimento de avaliação

O número total da amostra foi submetido à triagem auditiva neonatal, preferencialmente antes da alta hospitalar ou, quando na ausência do profissional fonoaudiólogo no momento da alta, a avaliação foi previamente agendada com os pais e/ou responsáveis.

O processo de triagem auditiva ocorreu seguindo algumas etapas:

### 1 – Anamnese

Neste momento, foram coletadas informações de identificação do paciente, bem como dados do nascimento (data, hora, sexo, peso, idade gestacional, via de parto), além da identificação dos indicadores de risco para a deficiência auditiva, quando presentes. Para ser considerado como IRDA, o presente estudo utilizou a lista publicada pelo Joint Committee on Infant Hearing (2019). Os dados de anamnese foram coletados tanto com entrevista realizada com a mãe e/ ou responsável quanto com informações retiradas do prontuário.

Antes da realização do exame, todo o procedimento foi explicado às mães e/ou responsáveis de forma objetiva e clara, a fim de facilitar a compreensão do mesmo.

### 2 – Avaliação

A avaliação ocorreu mediante realização do exame de Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes, utilizando o critério passa/ falha. Todos os neonatos do estudo foram avaliados pelo uso do equipamento da marca Otodynamics, modelo Otoport Lite (Figura 8).

Figura 8 – Otoport Lite e acessórios.



Aparelho de EOAT



Sonda



Base Carregadora



Cavidade Teste



Olivas

Fonte: (informação pessoal) <sup>2</sup>

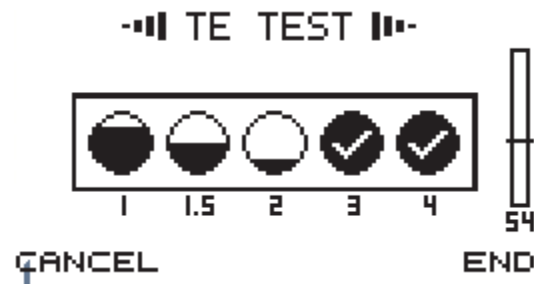
**Em nota de rodapé:**

<sup>2</sup>Disponível em: <https://www.otodynamics.info/product/otoport-lite-te/>



O equipamento foi adequadamente configurado para a dimensão do conduto auditivo externo de um recém-nascido, ativando a programação <neonato>. O critério pré-estabelecido para passar no teste foi o de 4 bandas de aprovação mínima. As frequências testadas pelo equipamento são as de 1000, 1500, 2000, 3000 e 4000 Hz. (Figura 9).

Figura 9 – Tela do exame.



O exame foi realizado em diferentes locais e acomodações, a depender das condições de internação do bebê: sala de ambulatório, alojamento conjunto, unidade de cuidados intermediários (UCI) e UTIN; colo da mãe, berço comum, berço aquecido e incubadora. Preferencialmente realizado com o bebê em sono natural e em ambiente com o menor nível de ruído possível.

Os neonatos que passaram na triagem auditiva receberam orientação para realizar monitoramento audiológico a cada 6 meses, até os 3 anos de idade, através do centro de saúde auditiva de média complexidade do município.

Os neonatos que falharam no teste inicial foram retestados (até o limite máximo de 30 dias de vida) e receberam alta com sugestão de monitoramento audiológico, nos casos de normalidade no reteste ou encaminhamento para diagnóstico audiológico, nos casos em que a falha permaneceu.

### 3 – Centro de saúde auditiva de média complexidade

Em um segundo momento, para responder com maior riqueza de detalhes ao objetivo principal dessa pesquisa, foi também realizada coleta de dados em prontuários do Centro Integrado de Saúde Auditiva (CISA), centro de média complexidade em saúde auditiva do município, para onde foram encaminhados todos os bebês do grupo 1 deste estudo, tanto os bebês que falharam na triagem auditiva quanto aqueles à que foi sugerido o monitoramento audiológico.

Existe um livro com o registro de todos os bebês/ crianças que passaram por exame de emissões otoacústicas nesse centro, com data da realização e resultado. Quando foi necessário solicitar outros exames, foi aberto prontuário para a criança.

#### 4 – Questionário

Os pais e/ou responsáveis pelos participantes do grupo 1 foram convidados a responder um questionário, por telefone, com o objetivo de investigar uma possível manifestação tardia da deficiência auditiva induzida pela gentamicina, baseada nas respostas obtidas em relação ao desenvolvimento auditivo e de linguagem/fala dessas crianças. O questionário foi aplicado de acordo com a faixa etária de cada criança, contendo no mínimo cinco e no máximo 14 questões.

O instrumento utilizado foi adaptado do proposto pelo Ministério da Saúde (2018), para a observação do comportamento auditivo e identificação de educandos com possíveis sinais de alteração auditiva, respeitando a presença de marcos em cada fase do desenvolvimento infantil (Apêndice A). O questionário elaborado pode ser aplicado pelos profissionais de saúde ou da educação, previamente orientados. Neste estudo, o questionário foi aplicado pela fonoaudióloga responsável pela pesquisa.

O instrumento original faz parte do PSE – Programa Saúde na Escola, instituído em 2007, que lista doze ações que devem ser desenvolvidas junto à comunidade escolar. Uma dessas ações trata da saúde auditiva. Este instrumento elaborado pelo Ministério da Saúde (2018) contou com sugestões finais da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia (SBFa), Academia Brasileira de Audiologia (ABA) e Conselho Federal de Fonoaudiologia (CFFa).

O questionário elaborado baseou-se também no estudo de Araújo, Lima e Alvarenga (2013), que descreveu uma proposta de monitoramento de crianças, no primeiro ano de vida, que apresentavam indicadores de risco identificados na triagem auditiva neonatal. Outra ferramenta que norteou a elaboração de nosso questionário foi a Cartilha Saúde Auditiva no Ambiente Escolar, proposto pela Secretária de Estado de Saúde de Minas Gerais et al. (2018).

Quanto à pontuação dos questionários, para as faixas etárias do recém-nascido a 5 anos, foi proposto pelo presente estudo a seguinte pontuação:

Resposta “não” para a questão “Seu filho (a) ouve bem?” ou resposta “sim” para pelo menos duas das demais questões apresentadas, as mães foram orientadas a se dirigir a

Unidade Básica de Saúde de referência, solicitando avaliação otorrinolaringológica e fonoaudiológica.

Para a faixa etária 5 ou mais anos, o questionário contém 14 perguntas. Sendo proposto, pelo próprio instrumento utilizado, a seguinte pontuação: se a resposta for “sim” para ao menos 03 das questões apresentadas, sendo necessariamente 02 das questões enumeradas de 1 a 6, há suspeita de alguma alteração auditiva. Desta forma, os participantes deverão ser orientados a procurar as Unidades Básicas de Saúde (UBS) de referência, para avaliação otorrinolaringológica e fonoaudiológica.

O resultado do questionário será apresentado sob a forma descritiva e também agrupado em tabela, para facilitar a compreensão dos achados.

#### **4.3 Análise estatística**

Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva. Foram analisadas as porcentagens de cada subgrupo e posteriormente compararam-se as porcentagens entre os mesmos. Os resultados dos gráficos foram agrupados em tabelas.

#### **4.4 Cálculo Amostral**

A amostra foi de conveniência, com todos os recém-nascidos que atenderam os critérios de inclusão no período do estudo.

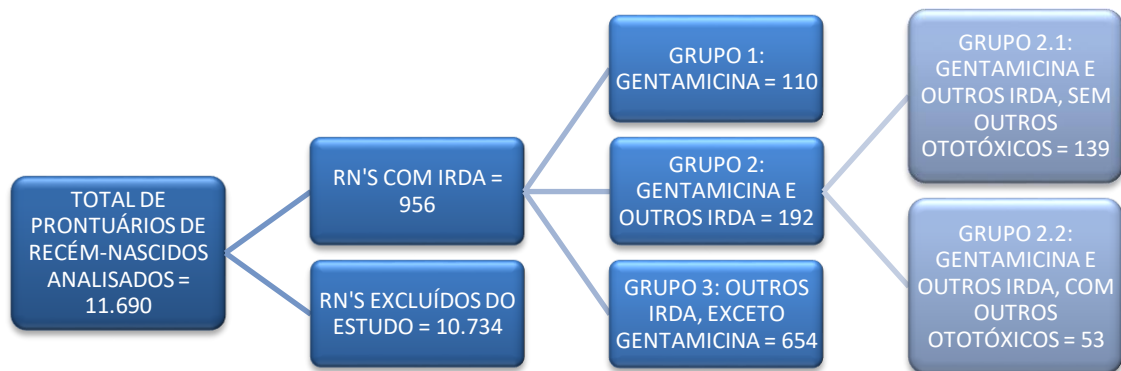
## 5. **RESULTADOS**

---

## 5.1 Resultado da triagem auditiva neonatal universal

Foram analisados 11.690 prontuários de neonatos, de ambos os sexos, nascidos entre o período de 01 de Janeiro de 2014 a 31 de Janeiro de 2020. Desse total, 10.734 prontuários foram excluídos do estudo por não atenderem os critérios de seleção. Portanto, foram incluídos no estudo os prontuários de 956 neonatos, que apresentavam pelo menos um indicador de risco para a deficiência auditiva e que concluíram todo o processo da triagem auditiva na maternidade. A distribuição da amostra ocorreu dentro de grupos e subgrupos a fim de responder os objetivos da pesquisa (Figura 10).

Figura 10 – Distribuição da amostra em grupos, tendo como referência a presença ou não da Gentamicina.



Grupo 1 – Foram incluídos neste grupo os neonatos que estiveram expostos a um único indicador de risco para a deficiência auditiva, que foi o uso de droga ototóxica, nesse caso, exclusivamente exposição neonatal ao antibiótico aminoglicosídeo gentamicina. Da amostra total, encontramos 110 (11,5%) recém-nascidos que precisaram fazer uso desse fármaco logo ao nascimento, por causas diversas, pneumonia, sepse neonatal precoce ou tardia, devido a bolsa rota e aspiração de mecônio, por exemplo.

A amostra total estudada no grupo 1 contou com neonatos de ambos os sexos, sendo 68 do sexo masculino (61,8%) e 42 do sexo feminino (38,2%). O peso médio ao nascimento foi de 3.112g, sendo que o neonato com menor peso nasceu com 1.530g e o de maior peso nasceu com 4.420g. Quanto a idade gestacional, o levantamento foi realizado com base no índice de Capurro, fornecido pelo médico pediatra em sua primeira avaliação. Levamos em consideração a classificação de prematuridade, proposta pela Sociedade Brasileira de Pediatria (2017), a saber:

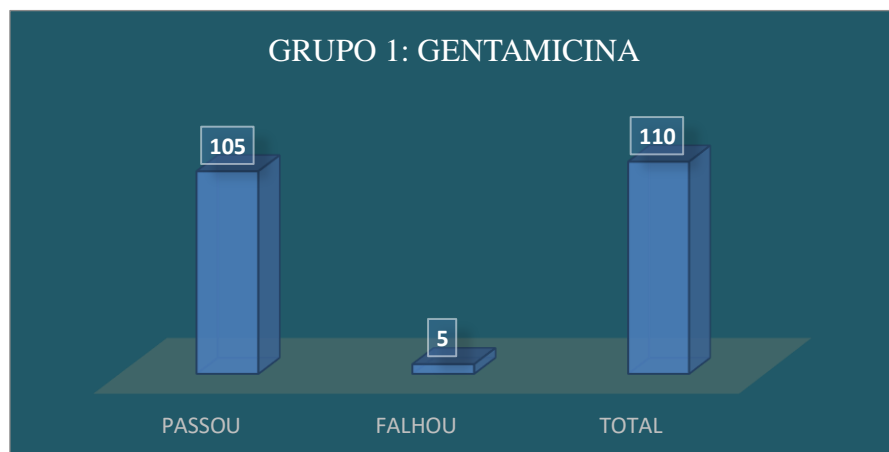
- Pré-termo extremo: menor que 28 semanas e 0 dias.
- Muito pré-termo: entre 28 semanas e 0 dias até 31 semanas e 6 dias.
- Pré-termo moderado: entre 32 semanas e 0 dias até 33 semanas e 6 dias.
- Pré-termo tardio: entre 34 semanas e 0 dias até 36 semanas e 6 dias.
- Pré-termo: menor que 37 semanas e 0 dias.
- Termo precoce: entre 37 semanas até 38 semanas.
- Termo: entre 38 semanas até 41 semanas.

Na amostra estudada, mais da metade foi de bebê à termo, com 57 bebês (51,9%), seguidos de 26 bebês termo precoce (23,7%), 18 bebês pré-termo tardio (16,3%), 8 bebês pré-termo moderado (7,2%) e 1 bebê muito pré-termo (0,9%).

A via de parto mais presente foi o parto normal, com 66 casos (60%) e a cesárea aconteceu em 44 nascimentos (40%).

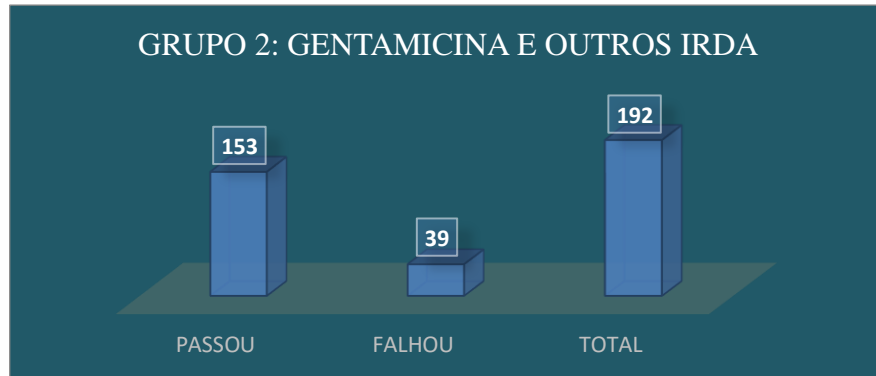
Dos 110 recém-nascidos expostos a gentamicina, 105 (95,4%) passaram na triagem auditiva neonatal e 5 (4,6%) falharam na triagem e foram encaminhados para diagnóstico audiológico (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Resultado da TANU dos neonatos expostos exclusivamente à gentamicina.



Grupo 2 – Foram incluídos neste grupo todos os neonatos que foram expostos à gentamicina associado a outros indicadores de risco para a deficiência auditiva, ou seja, 192 neonatos. Deste total, 153 (79,7%) neonatos passaram na triagem auditiva neonatal e 39 (20,3%) falharam. (Gráfico 2)

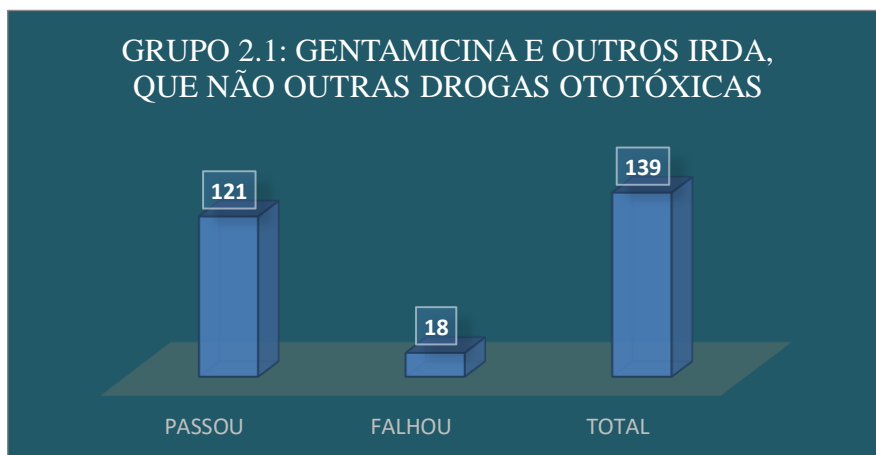
Gráfico 2 – Resultado da TANU nos neonatos expostos a gentamicina e outros IRDA.



Criamos aqui dois subgrupos: o subgrupo 2.1, dos bebês com exposição neonatal a gentamicina e outros IRDA, que não outras drogas ototóxicas e o subgrupo 2.2, daqueles bebês com exposição neonatal a gentamicina e outros IRDA, inclusive outras drogas ototóxicas.

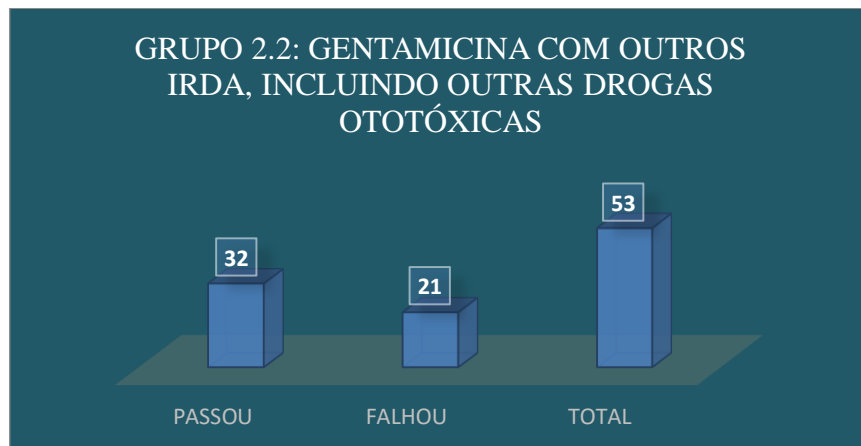
No subgrupo 2.1 encontramos 139 neonatos, destes 121 (87%) passaram na triagem auditiva neonatal e 18 (13%) falharam. (Gráfico 3)

Gráfico 3 – Resultado da TANU nos neonatos expostos a gentamicina e outros IRDA, que não outras drogas ototóxicas.



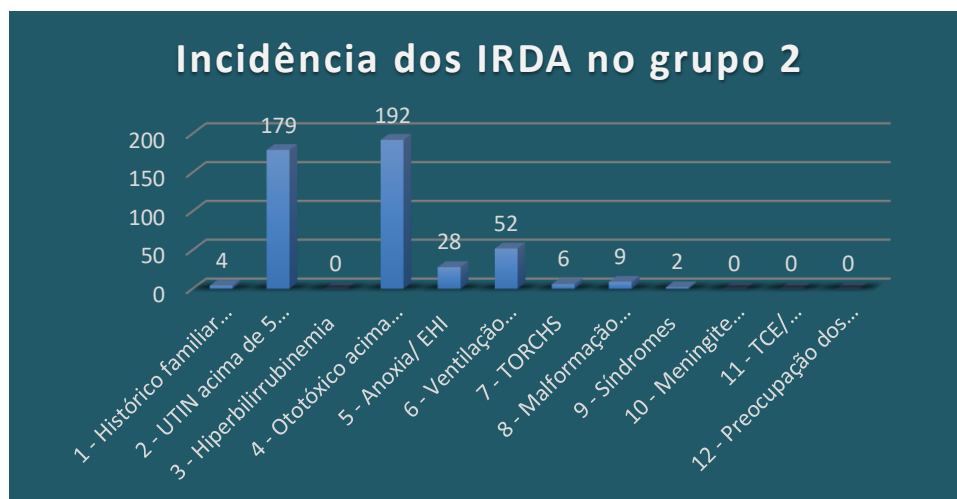
No subgrupo 2.2 encontramos 53 neonatos, sendo que 32 (60,4%) passaram na triagem auditiva neonatal e 21(39,6%) falharam. (Gráfico 4)

Gráfico 4 – Resultado da TANU nos neonatos expostos a gentamicina e outros IRDA, incluindo outras drogas ototóxicas.



Os indicadores de risco para a deficiência auditiva mais frequentemente encontrados na população do grupo 2 foram: ototóxicos acima de cinco dias, permanência em UTIN acima de 5 dias e uso de ventilação mecânica. (Gráfico 5)

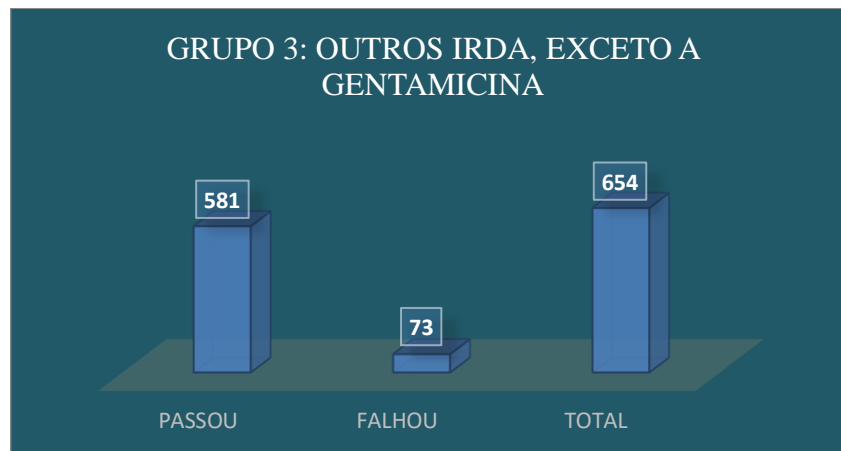
Gráfico 5 – IRDA mais frequentes no grupo 2.



Grupo 3 – Foram incluídos neste último grupo todos os neonatos que foram expostos a qualquer outro indicador de risco para a deficiência auditiva, exceto o uso da gentamicina. Encontramos nesse grupo um número total de 654 neonatos. Destes 581 (88,8%) passaram na triagem auditiva neonatal e 73 (11,2%) falharam na triagem. (Gráfico 6)

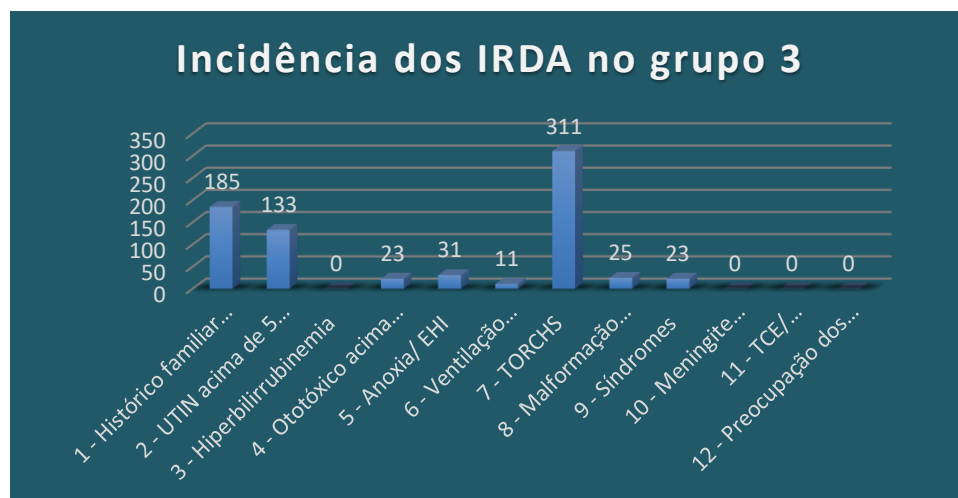


Gráfico 6 – Resultado da TANU nos neonatos com qualquer IRDA, exceto o uso de gentamicina.



Analisamos também no grupo 3, quais os IRDA que são mais frequentes e obtivemos a presença da tríade: TORCHS, histórico familiar de deficiência auditiva e permanência em UTIN por mais de 5 dias (Gráfico 7). Aqui neste tópico, é relevante citar que dentre os 311 neonatos com a presença de alguma das TORCHS, a de maior incidência foi a sífilis congênita com 228 casos.

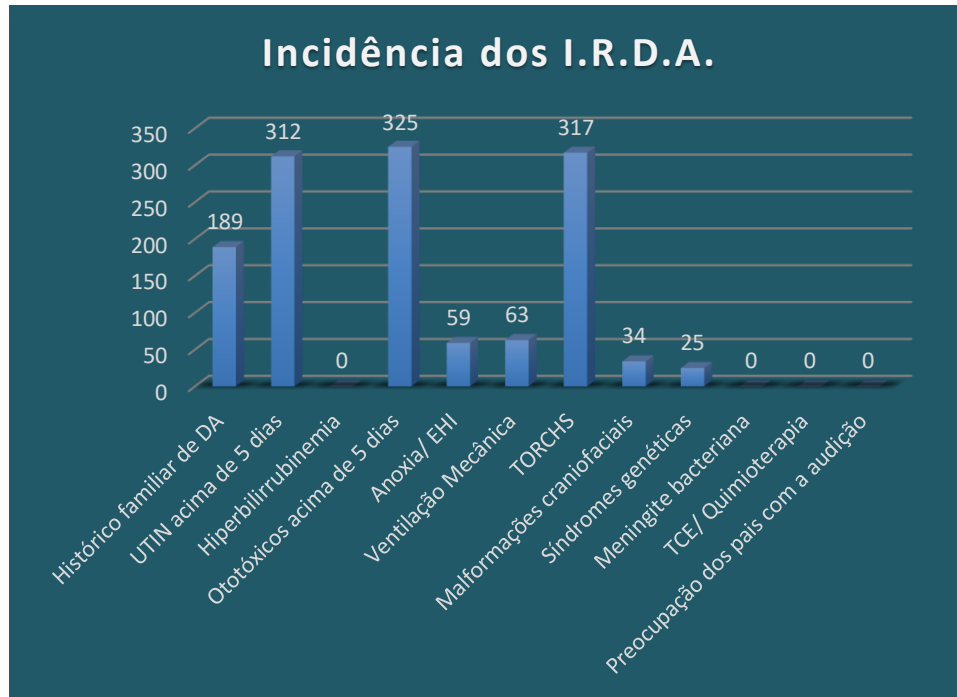
Gráfico 7 – IRDA mais frequentes no grupo 3.



Dentre a lista de indicadores de risco para a deficiência auditiva, considerada no presente estudo, que foi guiada pela publicação do Joint Committee on Infant Hearing (2019), pôde-se fazer um levantamento de quais IRDA foram mais constantes em nossa amostra total. O uso de drogas ototóxicas foi o mais recorrente, presente em 325 neonatos, seguido pelas TORCHS (infecções congênicas: toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e sífilis)

com 317 neonatos e permanência em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal acima de 5 dias, com 312 bebês (Gráfico 8).

Gráfico 8 – Prevalência dos IRDA encontrados na população estudada.

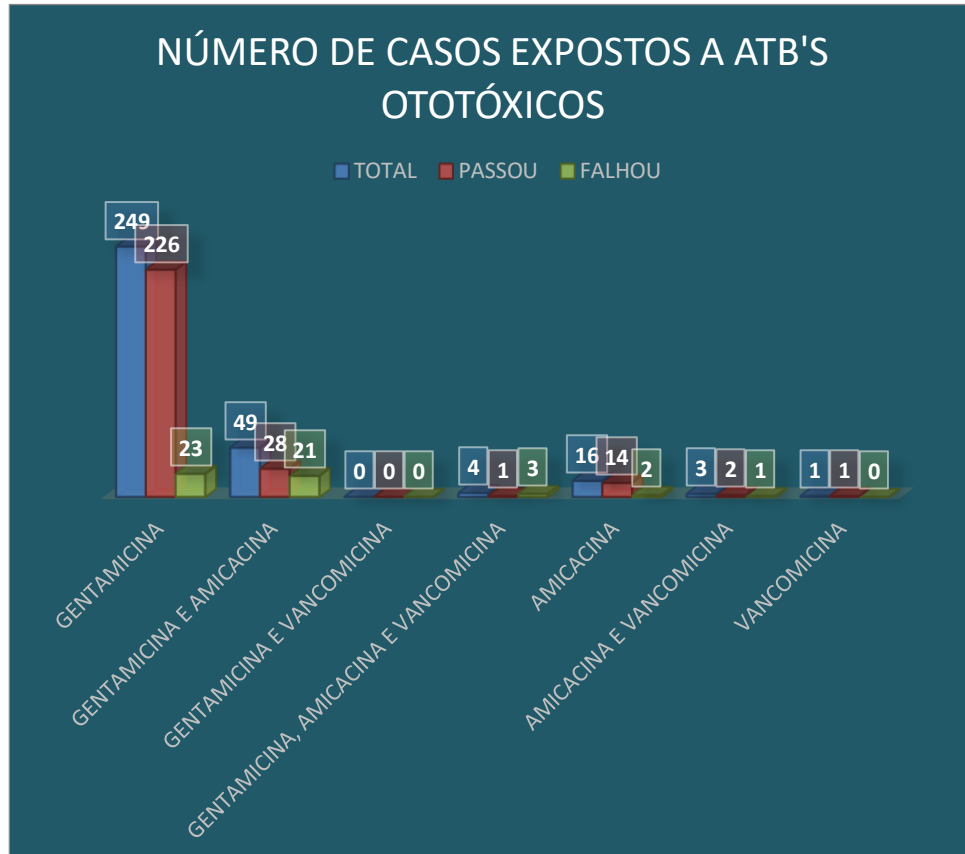


Dentre os antibióticos ototóxicos utilizados na população estudada, encontramos isolados ou em associação, os seguintes fármacos: Gentamicina, Amicacina e Vancomicina. Sabendo disso, realizamos o levantamento dos resultados da triagem auditiva neonatal dos neonatos que utilizaram os antibióticos ototóxicos acima citados. Importante salientar que essa amostra que foi exposta ao uso de antibióticos, pode ou não ter sido exposta a outros IRDA (Gráfico 9).

Os neonatos que foram submetidos à associação dos três antibióticos, gentamicina, amicacina e vancomicina, apresentaram índice de falha na triagem auditiva de 75%, ou seja, de 4 bebês sujeitos a essa condição, 3 foram encaminhados para avaliação audiológica diagnóstica.

As associações de gentamicina com amicacina e de amicacina com vancomicina apresentaram, respectivamente, 42,9% e 33,3% de falha nas triagens auditivas neonatais. Não houve casos da associação de gentamicina com vancomicina. Analisando os antibióticos em separado, a amicacina apresentou 12,5% de falha e a gentamicina apresentou 9,2% de falha na triagem auditiva. O uso de vancomicina isolado aconteceu em um único caso e este passou na triagem auditiva.

Gráfico 9 – Número absoluto de casos associados ao uso de antibióticos ototóxicos isolados ou em associação.



Analisando as porcentagens de falha na triagem auditiva neonatal de cada grupo e, respectivos subgrupos, observa-se que o índice de falha mais baixo foi encontrado no Grupo 1, com 4,6%, o do Grupo 2 aumentou para 20,3%, sendo que no subgrupo 2.1 foi encontrado 13% de falha na triagem auditiva e no subgrupo 2.2 a porcentagem de falha foi a mais alta de todos os grupos analisados, ou seja, 39,6%. Já o índice de falha do Grupo 3 foi de 11,1%. Sendo assim, foi possível estabelecer um comparativo do percentual de falha entre os grupos, à saber (Tabela 8).

Tabela 8 – Comparativo das porcentagens de cada grupo e subgrupo, com base no critério <passa>, <falha> da triagem auditiva neonatal.

<b>Grupo</b>	<b>Nº absoluto</b> <b>&lt;Passa&gt;</b>	<b>Porcentagem</b> <b>&lt;Passa&gt;</b>	<b>Nº absoluto</b> <b>&lt;Falha&gt;</b>	<b>Porcentagem</b> <b>&lt;Falha&gt;</b>	<b>Total</b>
Grupo 1	105	95,4%	5	4,6%	110
Grupo 2	153	79,7%	39	20,3%	192
Grupo 2.1	121	87%	18	13%	139
Grupo 2.2	32	60,4%	21	39,6%	53
Grupo 3	581	88,9%	73	11,1%	654

Quanto aos indicadores de risco para a deficiência auditiva associados à gentamicina (Grupo 2) e não associados à gentamicina (Grupo 3), observa-se a seguinte prevalência em números absolutos (Tabela 9).

Tabela 9 – Prevalência dos IRDA.

<b>IRDA</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>Total</b>
1 - Histórico Familiar de DA	4	185	189
2 - Cinco ou mais dias em UTIN	179	133	312
3 - Hiperbilirrubinemia	0	0	0
4 - Cinco ou mais dias de ototóxico	192	23	325
5 - Anoxia/ EHI	28	31	59
6 - Ventilação Mecânica	52	11	63
7 – TORCHS	6	311	317
8 - Anomalias Craniofaciais	9	25	34
9 - Síndromes genéticas	2	23	25
10 – Meningite	0	0	0
11 - TCE/ Quimioterapia	0	0	0
12 - Preocupação dos pais	0	0	0

Ao analisar o total de neonatos que apresentaram como IRDA a presença de 5 ou mais dias de medicamento ototóxico, faz-se necessário lembrar que no grupo 1 encontrou-se 110 neonatos. No grupo 2, o total é de 192 neonatos e no grupo 3 encontrou-se um total de 23

neonatos. Portanto, a quantidade de neonatos que ao nascimento foram submetidos ao uso de antibióticos ototóxicos na amostra total do presente estudo foi de 325 neonatos.

É possível comparar também a porcentagem de falha encontrada na triagem auditiva neonatal dos neonatos expostos aos antibióticos na sua forma isolada com o resultado dos neonatos expostos aos antibióticos em associação. Vale sempre ressaltar que esta comparação traz a informação da presença do antibiótico, mas não exclui a presença concomitante de outros indicadores de risco para a deficiência auditiva, fato este que pode colaborar para o resultado <falha> da triagem auditiva desses neonatos.

Tabela 10 – Comparativo do resultado <falha> na presença de antibiótico e suas associações

<b>ATB e Associações</b>	<b>Número de Falha</b>	<b>Porcentagem de falha</b>	<b>Total de casos</b>
Gentamicina	23	9,2%	249
Amicacina	2	12,5%	16
Vancomicina	0	0%	1
Gentamicina e Amicacina	21	42,9%	49
Gentamicina e Vancomicina	0	0	0
Amicacina e Vancomicina	1	33,3%	3
Gentamicina, Amicacina e Vancomicina	3	75%	4

## **5.2 Resultado do diagnóstico e monitoramento audiológico.**

Em análise do livro de registros do centro de saúde auditiva de média complexidade para onde os 105 bebês, que sofreram exposição neonatal à gentamicina com resultado normal na TANU, foram encaminhados para monitoramento audiológico, apenas 24 dos responsáveis por esses bebês procuraram o serviço para realizar o agendamento. Destes, dois agendaram, mas não compareceram na consulta e dois compareceram, porém devido ao difícil condicionamento não foi possível realizar o exame e depois não retornaram mais para nova tentativa de avaliação.

Assim, entre os 105 bebês que receberam a orientação de monitoramento audiológico, apenas 20 aderiram ao seguimento, ou seja, 19,04%. Sendo que 18 deles mantiveram seus exames dentro da normalidade, com conseqüente alta do monitoramento. Entre aqueles que receberam alta, a média de exames normais após a TANU foi de dois exames por recém-

nascido. Um deles, o sujeito 48, falhou bilateralmente no seguimento e depois não mais retornou. Enquanto que apenas 1 deles, o sujeito 27, apresentou perda auditiva neurossensorial bilateral tardia. Este sujeito foi protetizado bilateralmente através do HRAC. Portanto, entre os bebês que foram expostos à gentamicina no nascimento e que passaram na TANU, sendo encaminhados ao monitoramento audiológico, foi encontrada perda auditiva tardia em 0,95 % da amostra, 0,95% são de suspeitos de perda auditiva, 17,1 % mantiveram seus resultados dentro da normalidade e 80,9 % são de indivíduos com suspeita de audição normal.

Em relação aos 5 bebês que utilizaram a gentamicina e que falharam na triagem auditiva, sendo encaminhados ao diagnóstico audiológico, 1 não procurou o serviço, provavelmente por ser morador de Ibitinga- SP. Outro realizou o agendamento, porém não compareceu no dia da avaliação. Os outros 3 bebês, sujeitos 1, 64 e 74, compareceram para o diagnóstico audiológico.

No sujeito 1, foi confirmada a perda auditiva unilateral e realizada a protetização no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais – HRAC – USP, Bauru – SP. O sujeito 64 recebeu alta, uma vez que a avaliação diagnóstica apresentou resultado dentro da normalidade. E o sujeito 74 compareceu para o diagnóstico audiológico, apresentando falha bilateral no teste de EOAT, com timpanometria mostrando curva B, bilateralmente. No entanto, o paciente não compareceu no retorno, abandonando o seguimento, antes mesmo de ser possível a confirmação do seu diagnóstico audiológico. Informação relevante sobre este sujeito 74 é que a mãe respondeu à etapa do questionário e não apresentou queixas quanto ao desenvolvimento auditivo, de fala e linguagem.

A protetização do sujeito 1 ocorreu 5 anos e 4 meses após a falha na triagem auditiva. O diagnóstico de perda auditiva tardia encontrada no sujeito 27 ocorreu quando a criança estava com 4 anos e 4 meses. Sendo protetizado aos 5 anos de idade.

Associando a variável exposição neonatal à gentamicina com a variável falha na TANU, ou seja, considerando aqui um número total de 5 neonatos, os valores encontrados no presente estudo foram 1 caso de perda auditiva (20%), 1 caso de audição dentro da normalidade (20%) e 3 casos se mantiveram suspeitos de perda auditiva (60%).

Ao analisar os achados deste estudo considerando como única variável a exposição neonatal à gentamicina, ou seja, a amostra total inicial de 110 recém-nascidos, os resultados indicam que 0,9 % apresentou o diagnóstico de perda auditiva precoce, 0,9% apresentou o diagnóstico de perda auditiva tardia, 3,6% mantiveram-se suspeitos de perda auditiva e os demais neonatos 94,5% são de indivíduos com audição normal.

Tabela 11 – Achados dos encaminhamentos para monitoramento audiológico.

<b>Sujeito</b>	<b>Data de Nascimento</b>	<b>Triagem Auditiva OD/ OE (EOAE)</b>	<b>Diagnóstico ou Monitoramento Audiológico (EOAE)</b>	<b>Audiometria Condicionada</b>	<b>Conduta</b>
10 – GASF	07/11/2014	P/ P	P/ P	-----	Alta
18 – MAF	14/02/2014	P/ P	P/ P	-----	Alta
27 – IFSP	26/05/2014	P/ P	F/ F	OD: P.A. ns profunda OE: P.A. ns severa	Protetizada OD/ OE.
45 – MSPS	04/11/2015	P/ P	P/ P	-----	Alta
48 – DOP	03/06/2015	P/ P	F/ F	-----	Abandono
51 – FLCGA	11/02/2016	P/ P	F/ F	OD: normal OE: normal	Alta
55 – AVR	05/05/2016	P/ P	P/ P	-----	Alta
72 – BTDP	24/10/2017	P/ P	P/ P	-----	Alta
73 – MAPS	31/10/2017	P/ P	P/ P	-----	Alta
75 – MFS	20/12/2017	P/ P	P/ P	-----	Alta
77 – EJJ	07/02/2018	P/ P	P/ P	-----	Alta
83 – RPS	07/04/2018	P/ P	P/ P	-----	Alta
85 – JGSC	01/05/2018	P/ P	P/ P	-----	Alta
86 – DCIS	15/05/2018	P/ P	P/ P	-----	Alta
88 – JNM	02/06/2018	P/ P	P/ P	-----	Alta
91 – SVOS	04/09/2018	P/ P	P/ P	-----	Alta
92 – SHLL	05/10/2018	P/ P	P/ P	-----	Alta
95 – GBB	24/03/2019	P/ P	P/ P	-----	Alta
101 – KAS	29/07/2019	P/ P	P/ P	-----	Alta
107 – GFPS	24/12/2019	P/ P	P/ P	-----	Alta

Tabela 12 – Achados dos encaminhamentos para diagnóstico audiológico.

<b>Sujeito</b>	<b>Data de Nascimento</b>	<b>Triagem Auditiva OD/ OE (EOAE)</b>	<b>Diagnóstico ou Monitoramento Audiológico (EOAE)</b>	<b>Audiometria Condicionada</b>	<b>Conduta</b>
1 – TPG	28/02/2014	P/ F	P/ F	OD: normal OE: P.A. ns profunda	Protetizada OE
64 – ARF	27/03/2017	F/ F	P/ P	-----	Alta
74 – ASB	04/11/2017	F/ F	F/ F (curva B)	-----	Abandono

### 5.3 Resultado do questionário

Na segunda fase do estudo utilizou-se um questionário, aplicado via telefone com as mães dos bebês submetidos ao tratamento com gentamicina ao nascimento. O questionário foi estruturado com questões sobre o desenvolvimento auditivo e de fala, divididos por faixa etária. Foram feitas 10 tentativas de contato, em dias e horários diferentes, para cada uma das 110 mães que tiveram bebês nas condições mencionadas. Foi possível contato com 63 delas, ou seja, 57,2 %.

Abaixo segue descritivo dos achados dos questionários:

Sujeito 4 DJS – 6 anos 4 meses: pontuou 4 respostas “sim”, sendo 2 entre as questões 1 a 6. Mãe respondeu sim para as questões: “Fala muito alto?”, “Olha para a boca da pessoa que está falando?”, “Se cansa com facilidade?” e “Tem alteração de comportamento?”.

Foi, então, orientada a se encaminhar à UBS de referência em busca de avaliação especializada.

Sujeito 5 VCLS – 6 anos 4 meses: não pontuou

Sujeito 8 JAPA – 6 anos 1 mês: não pontuou

Sujeito 10 GASF – 5 anos 10 meses: não pontuou

Sujeito 15 MBL – 5 anos 9 meses: não pontuou

Sujeito 16 JMS – 5 anos 9 meses: não pontuou

Sujeito 17 TMF – 7 anos 6 meses: não quis participar

Sujeito 18 MAF – 6 anos 7 meses: não pontuou

Sujeito 19 TMS – 6 anos 9 meses: não pontuou

Sujeito 21 RBG – 8 anos 9 dias: não pontuou

Sujeito 23 VSB – 6 anos 7 meses: não pontuou

Sujeito 27 IFSP – 7 anos 3 meses: mãe respondeu que seu filho não ouve bem. Além disso, respondeu “sim” para 3 questões, sendo 2 entre as questões 1 a 6. Mãe relatou que até os 2 anos de idade seu filho ouvia bem e falava bastante palavras (sic). Depois disso, ela começou a notar a perda auditiva, que foi diagnosticada aos 4 anos e 4 meses, sendo protetizada bilateralmente aos 5 anos. No entanto, mãe contou que abandonou o acompanhamento. Foi orientada a retomar o quanto antes o acompanhamento médico e fonoaudiológico.

Sujeito 28 JPDP: 7 anos 4 meses: pontuou 8 respostas “sim”, sendo 3 entre as questões 1 à 6. Mãe respondeu sim para as questões: “Costuma dizer hã, o que, várias vezes, pedindo para repetir as coisas?”, “Fala muito alto?”, “Olha para a boca da pessoas que está falando?”, “Fica muito isolado em casa ou na escola?”, “Se cansa com facilidade?”, “Tem dificuldade para



falar?”, “Tem dificuldade para escrever?”, “Tem desempenho escolar abaixo do esperado para a sua idade?”. Mãe foi orientada a procurar a UBS de sua cidade de origem, para solicitar encaminhamento para avaliação especializada.

Sujeito 29 SAB – Não quis participar.

Sujeito 31 LCSS – 6 anos 3 meses: não pontuou

Sujeito 39 VCM – 6 anos 5 meses: não pontuou

Sujeito 41 ANM – 6 anos 6 meses: não pontuou

Sujeito 44 NBQ – 4 anos 11 meses: mãe respondeu que sua filha não ouve bem. Contou que a criança tem uma perda auditiva de grau leve à esquerda. Em 2019, fez cirurgia de ouvido (não soube dizer em qual ouvido e qual o tipo de cirurgia) e adenoide, quando realizou a última avaliação audiológica, pois abandonou o tratamento. Esta mãe foi orientada à retornar ao médico de origem para monitoramento cirúrgico e audiológico.

Sujeito 48 DOP – 5 anos 4 meses: não pontuou

Sujeito 49 HN – 4 anos 9 meses: sem queixas

Sujeito 50 BMVS – 4 anos 8 meses: sem queixas

Sujeito 51 FLCGA – 4 anos 7 meses: sem queixas

Sujeito 53 AR – 4 anos 4 meses: sem queixas

Sujeito 54 SFVS – 4 anos 7 meses: sem queixas

Sujeito 57 ACPS – 4 anos 3 meses: sem queixas

Sujeito 59 BBPL – 4 anos 8 meses: sem queixas.

Sujeito 63 JGB – 3 anos 6 meses: sem queixas

Sujeito 64 ARF – 4 anos 2 meses: mãe referiu que seu filho teve o diagnóstico de S. de Down com 1 ano e 2 meses. Respondeu que ele não conversa com facilidade com outras crianças e com adultos, contando histórias e também não faz perguntas sobre estorinhas que ouve alguém contar. Fazia acompanhamento fonoaudiológico que foi interrompido na pandemia. Orientei a retornar, assim que possível.

Sujeito 65 MCSS – 3 anos 5 meses: sem queixas

Sujeito 67 MNA – 3 anos 1 mês: sem queixas

Sujeito 68 MAS – 3 anos 1 mês: sem queixas

Sujeito 71 LFSP – 2 anos 11 meses: sem queixas

Sujeito 72 BTDP – 2 anos 8 meses: sem queixas

Sujeito 73 MAPS – 2 anos 11 meses: sem queixas

Sujeito 74 ASB – 3 anos 10 meses: sem queixas

Sujeito 75 MFS – 2 anos 9 meses: sem queixas

Sujeito 76 NMCO – 2 anos 8 meses: sem queixas

Sujeito 77 EJJ – 2 anos 8 meses: sem queixas

Sujeito 78 GASS – 2 anos 7 meses: sem queixas

Sujeito 79 TFS – 2 anos 7 meses: sem queixas

Sujeito 81 MAG – 2 anos 5 meses: sem queixas

Sujeito 83 RPS – 2 anos 6 meses: sem queixas

Sujeito 84 WDZ – 2 anos 5 meses: sem queixas

Sujeito 85 JGSC – 3 anos 1 mês: sem queixas

Sujeito 86 DCIS – 2 anos 5 meses: sem queixas

Sujeito 88 JNM – 2 anos 4 meses: sem queixas

Sujeito 90 DRR – Óbito com 1 ano e 10 dias, devido à cardiopatia

Sujeito 91 SVOS – 2 anos 1 mês: sem queixas

Sujeito 92 SHLL – 2 anos 1 mês: sem queixas

Sujeito 93 – JAR – 2 anos 9 dias: mãe respondeu que seu filho não fala o próprio nome, não fala o nome de alguns objetos apontando para eles, não utiliza a fala quando quer pedir algo e não emite frases com 2 a 3 palavras. Como ela é moradora de uma cidade da região, foi orientada a procurar a única pediatra da UBS para solicitar encaminhamento para avaliação especializada.

Sujeito 95 GBB – 2 anos 2 meses: sem queixas

Sujeito 96 NQH – 1 ano 6 meses: mãe respondeu que sua filha não fala mais de 6 palavras e ainda não emite frases simples com duas palavras. Orientada quanto à estimulação da fala e linguagem, bem como a procurar a UBS de origem para avaliação especializada.

Sujeito 97 DRS – 1 ano 6 meses: sem queixas

Sujeito 98 – TGBA – 1 ano 5 meses: respondeu que sua filha não fala mais de 6 palavras e ainda não emite frases simples com duas palavras. Orientada quanto à estimulação da fala e linguagem, bem como a procurar a UBS de origem para avaliação especializada.

Sujeito 99 RCG – 1 ano 4 meses: sem queixas

Sujeito 100 VEMF – 1 ano 3 meses: sem queixas

Sujeito 101 KAS – 1 ano 3 meses: sem queixas

Sujeito 102 LEMF – 1 ano 1 mês: sem queixas

Sujeito 103 JFFS – 1 ano 4 dias: sem queixas

Sujeito 105 NMP – 11 meses 21 dias: sem queixas

Sujeito 106 – EMSS – 1 ano 11 meses: sem queixas

Sujeito 108 CSC – 11 meses 7 dias: sem queixas

Sujeito 109 ACM – 10 meses 21 dias: sem queixas

Foram excluídos da análise dos resultados do questionário os sujeitos 17 e 29, porque as mães não quiseram participar da pesquisa, o sujeito 64 por ter sido diagnosticado como portador da Síndrome de Down com 1 ano e 2 meses, o que exclui a exposição neonatal à gentamicina como único IRDA e o sujeito 90, devido à óbito ocorrido com 1 ano e 10 dias devido à cardiopatia (Tabela 13).

Tabela 13 – Resultado do questionário aplicado com as mães

<b>Sujeito</b>	<b>Data de Nascimento</b>	<b>Triagem Auditiva OD/ OE</b>	<b>Questionário (Queixa: Auditiva/ Fala)</b>
4 – DJS	20/05/2014	P/ P	Sim
5 – VCLS	06/06/2014	P/ P	Não
8 – JAPA	22/08/2014	P/ P	Não
10 – GASF	07/11/2014	P/ P	Não
15 – MBL	16/12/2014	P/ P	Não
16 – JMS	31/12/2014	P/ P	Não
18 – MAF	14/02/2014	P/ P	Não
19 – TMS	18/01/2014	P/ P	Não
21 – RBG	27/04/2014	P/ P	Não
23 – VSB	13/02/2014	P/ P	Não
27 – IFSP	26/05/2014	P/ P	Sim
28 – JPDP	31/05/2014	P/ P	Sim
31 – LCSS	16/06/2014	P/ P	Não
39 – VCM	17/04/2015	P/ P	Não
41 – ANM	28/03/2015	P/ P	Não
44 – NBQ	22/10/2015	P/ P	Sim
48 – DOP	03/06/2015	P/ P	Não
49 – HN	14/01/2016	P/ P	Não
50 – BMVS	23/01/2016	P/ P	Não
51 – FLCGA	11/02/2016	P/ P	Não
53 – AR	22/03/2016	P/ P	Não
54 – SFVS	23/04/2016	P/ P	Não
57 – ACPS	01/07/2016	P/ P	Não
59 – BBPL	31/01/2016	P/ P	Não
63 – JGB	21/03/2017	P/ P	Não
65 – MCSS	08/05/2017	P/ P	Não
67 – MNA	18/06/2017	P/ P	Não
68 – MAS	28/07/2017	P/ P	Não
71 – LFSP	15/10/2017	P/ P	Não
72 – BTDP	24/10/2017	P/ P	Não
73 – MAPS	31/10/2017	P/ P	Não
74 – ASB	04/11/2017	F/ F	Não
75 – MFS	20/12/2017	P/ P	Não

<b>Sujeito</b>	<b>Data de Nascimento</b>	<b>Triagem Auditiva OD/OE</b>	<b>Questionário (Queixa: auditiva/fala)</b>
76 – NMCO	21/01/2018	P/ P	Não
77 – EJJ	07/02/2018	P/ P	Não
78 – GASS	16/02/2018	P/ P	Não
79 – TFS	07/03/2018	P/ P	Não
81 – MAG	10/03/2018	P/ P	Não
83 – RPS	07/04/2018	P/ P	Não
84 – WDZ	29/04/2018	P/ P	Não
85 – JGSC	01/05/2018	P/ P	Não
86 – DCIS	15/05/2018	P/ P	Não
88 – JNM	02/06/2018	P/ P	Não
91 – SVOS	04/09/2018	P/ P	Não
92 – SHLL	05/10/2018	P/ P	Não
93 – JAR	10/11/2018	P/ P	Sim
95 – GBB	24/03/2019	P/ P	Não
96 – NQH	24/04/2019	P/ P	Sim
97 – DRS	30/04/2019	P/ P	Não
98 – TGBA	10/05/2019	P/ P	Sim
99 – RCG	29/06/2019	P/ P	Não
100 – VEMF	06/07/2019	P/ P	Não
101 – KAS	29/07/2019	P/ P	Não
102 – LEMF	13/10/2019	P/ P	Não
103 – JFFS	14/11/2019	P/ P	Não
105 – NMP	28/11/2019	P/ P	Não
106 – EMSS	15/12/2019	P/ P	Não
108 – CSC	11/01/2020	P/ P	Não
109 – ACM	16/01/2020	P/ P	Não

Dentre os 59 participantes dessa fase do estudo, apenas 7 mães apresentaram queixas relacionadas ao desenvolvimento auditivo e/ ou de linguagem, ou seja, 11,8% do total de participantes. As demais 52 mães negaram qualquer queixa de desenvolvimento auditivo e de linguagem de seus filhos. Todas as mães com queixas no questionário tiveram seus bebês com resultado normal para a TANU.

As mães que apresentaram questionário positivo quanto ao desenvolvimento auditivo e de linguagem dos seus filhos foram orientadas a procurar a sua UBS de origem e solicitar encaminhamento para avaliação especializada (otorrinolaringológica e fonoaudiológica).

Importante salientar que o sujeito 27, cujo questionário foi positivo é o sujeito que teve o diagnóstico de perda auditiva tardia, realizado através da etapa de monitoramento audiológico.

Cruzando-se os dados do diagnóstico audiológico, do monitoramento audiológico e do questionário encontrou-se 18 sujeitos que fizeram tanto o monitoramento/ diagnóstico audiológico quanto responderam ao questionário do estudo. Em 16 deles houve concordância entre os achados dos exames com o dos questionários. Em 2 deles, pode-se levantar uma falta

de concordância entre os achados, uma vez que o último exame objetivo apresentou resultado alterado e no questionário houve ausência de queixas das mães. Porém, como são indivíduos que abandonaram o monitoramento, não concluindo seus diagnósticos, esses dados podem não condizer com a realidade (Tabela 14).

Tabela 14 – Sujeitos que fizeram monitoramento / diagnóstico audiológico e responderam o questionário.

<b>Sujeito</b>	<b>Data de Nascimento</b>	<b>Triagem Auditiva OD/ OE (EOAE)</b>	<b>Diagnóstico ou Monitoramento Audiológico (EOAE ou AC)</b>	<b>Questionário (Queixa: Auditiva/ Fala)</b>	<b>Conduta</b>
10 – GASF	07/11/2014	P/ P	P/ P	Não	Alta
18 – MAF	14/02/2014	P/ P	P/ P	Não	Alta
27 – IFSP	26/05/2014	P/ P	F/ F	Sim	Protetizada OD/ OE.
48 – DOP	03/06/2015	P/ P	F/ F	Não	Abandono
51 –FLCGA	11/02/2016	P/ P	OD: normal OE: normal	Não	Alta
72 – BTDP	24/10/2017	P/ P	P/ P	Não	Alta
73 – MAPS	31/10/2017	P/ P	P/ P	Não	Alta
74 – ASB	04/11/2017	F/ F	F/ F (curva B)	Não	Abandono
75 – MFS	20/12/2017	P/ P	P/ P	Não	Alta
77 – EJJ	07/02/2018	P/ P	P/ P	Não	Alta
83 – RPS	07/04/2018	P/ P	P/ P	Não	Alta
85 – JGSC	01/05/2018	P/ P	P/ P	Não	Alta
86 – DCIS	15/05/2018	P/ P	P/ P	Não	Alta
88 – JNM	02/06/2018	P/ P	P/ P	Não	Alta
91 – SVOS	04/09/2018	P/ P	P/ P	Não	Alta
92 – SHLL	05/10/2018	P/ P	P/ P	Não	Alta
95 – GBB	24/03/2019	P/ P	P/ P	Não	Alta
101 – KAS	29/07/2019	P/ P	P/ P	Não	Alta

## **6. DISCUSSÃO**

---

## 6.1 Ototoxicidade da gentamicina: efeitos precoces

É consenso na literatura mundial, que a gentamicina faz parte do rol de medicamentos ototóxicos, sendo preferencialmente vestibulotóxica. Então, porque mesmo com seu reconhecido potencial ototóxico, a gentamicina ainda é o fármaco de primeira escolha para tratar a sepse neonatal? Essa escolha tem embasamento no fato da gentamicina ter um baixo custo, amplo espectro de ação bacteriana, baixa taxa de resistência patogênica e de alergia, boa estabilidade e solubilidade em água.

Sabendo que a gentamicina segue sendo o fármaco de primeira escolha dos neonatologistas, os pesquisadores deste estudo se sentiram instigados a estudar se a terapia com gentamicina para sepse neonatal causa prejuízos sobre a audição dos recém-nascidos.

Ao analisar os resultados obtidos no presente estudo, verificou-se que entre neonatos que fizeram uso da gentamicina ao nascimento como único indicador de risco para a deficiência auditiva, encontrou-se uma porcentagem de falha na TANU com encaminhamento para diagnóstico audiológico, de 4,6%. Achado este que corrobora a literatura, através do estudo de Puia-Dumitrescu et al. (2018), que não encontrou associação entre a administração do antibiótico com a falha na triagem auditiva neonatal no momento da alta. Porém, este mesmo estudo cita, entre as limitações, o desenho observacional retrospectivo.

Além disso, visto que o CBPAI (2000) preconiza que o índice de neonatos encaminhados para a etapa de diagnóstico audiológico, na população em geral, deva ser menor que 4%, os achados deste estudo indicam que o uso da gentamicina não causou aumento significativo na taxa de encaminhamento para a etapa de diagnóstico audiológico. Dado esse que difere do encontrado pelos estudos de Cross et al. (2015) e de Garinis et al. (2017) que revelaram que bebês em terapia com gentamicina por mais de quatro dias tem duas vezes mais chances de serem encaminhados para uma triagem auditiva de emissão otoacústica produto de distorção em comparação com os outros.

Neste estudo, dos 110 recém-nascidos que foram expostos à gentamicina como única variável de avaliação, encontrou-se a incidência de perda auditiva precoce de 0,9%. Este valor encontra-se abaixo da incidência de perda auditiva em nascidos vivos oriundos da UTIN, citada pela Academia Americana de Pediatria, que versa sobre a porcentagem de 2 à 4% de perda auditiva nessa população. Porém, está acima da porcentagem de perda auditiva encontrada entre todos os nascidos vivos que é de 0,1 à 0,3%, segundo a mesma entidade. Confirmando-se, assim, o potencial risco auditivo oferecido pelo uso desta droga. Ao se comparar com a literatura específica sobre os efeitos da gentamicina na audição dos recém-

nascidos, os achados deste estudo apresentam taxas de ototoxicidade inferiores às aquelas encontradas por Kahlmeter e Dahlager (1984), que foi de 8,3%. Colding et al. (1989) referiram um índice de 2,8% de ototoxicidade. Hyppolito e Oliveira (2005) relataram que o potencial de toxicidade da gentamicina, varia de 6% à 16% e Best et al. (2011) relataram a presença de 1,88 % de ototoxicidade na sua amostra. Entretanto, vários estudos na literatura asseguram baixa ou nenhuma relação entre o uso da gentamicina como fator causal da perda auditiva em recém-nascidos (Loughnan, 2006; Vella-Brincat et al., 2011; Pacifici, 2015; Puia-Dumitrescu et al., 2018; Hayward et al., 2018; Canet et al., 2018).

Porém, ao se considerar as duas variáveis exposição neonatal à gentamicina com falha na TANU, os achados deste estudo mostram um aumento significativo no risco desse recém-nascido apresentar perda auditiva, uma vez que atingiu a porcentagem de 20% de perda auditiva, não descartando a chance de outros 60% também apresentarem este diagnóstico.

Este é um dado preocupante, que todo o profissional de saúde auditiva deve estar atento, viabilizando que este recém-nascido participe de todo o processo desde a falha na TANU até o diagnóstico audiológico final. E foi justamente nessa etapa de diagnóstico audiológico que o presente estudo encontrou uma limitação, uma vez que apenas 40% dos bebês encaminhados da TANU para o diagnóstico conseguiu concluir essa etapa.

Araújo, Lima e Alvarenga (2013) também observaram que a não adesão da família foi observada entre as crianças que foram agendadas para avaliação audiológica. Com base na experiência clínica e nos achados da literatura, os principais motivos que justificam a alta taxa de evasão às etapas subsequentes a TANU são: distância geográfica da cidade de origem aos centros especializados, fatores socioeconômicos, mais de uma sessão para concluir a bateria de exames audiológicos, desconhecimento das mães quanto a importância da saúde auditiva e até mesmo acreditar que o filho não tem problemas auditivos (Folsom et al., 2000; Pádua et al., 2005). No intuito de criar formas de contribuir para uma maior aderência das mães aos programas de TANU, sugerem-se ações desde as mais simples como promoção da educação em saúde auditiva, bem como ações mais complexas como a descentralização dos centros de diagnóstico audiológico, tornando esse tipo de avaliação mais acessível a população do interior dos estados.

Quanto à etapa de reabilitação, foi atingido o índice de 100%, uma vez que o único recém-nascido com diagnóstico confirmado de perda auditiva neurosensorial unilateral, possivelmente causada pela gentamicina de maneira precoce, foi protetizado.

Aqui vale discutir que embora a literatura afirme que a perda auditiva em decorrência do uso de drogas ototóxicas é de caráter bilateral, nosso achado diagnosticou uma perda



auditiva unilateral. Outro ponto a se discutir é o tempo entre a detecção na triagem auditiva e a intervenção, que neste caso foi de mais de 5 anos. O que contraria as diretrizes do Joint Committee on Infant Hearing (2019) que estabelece a meta de 1-3-6 (detecção na triagem auditiva, diagnóstico e intervenção).

Portanto, a triagem por si só não traz nenhum benefício para a saúde da criança, ela simplesmente detecta uma possível alteração auditiva. É fundamental que toda a rede de saúde auditiva, incluindo a identificação, o diagnóstico, a intervenção e o monitoramento, esteja conectada e funcionando plenamente. Bem como é de extrema importância que todos os profissionais de saúde que atuem diretamente com recém-nascidos tenham conhecimento e valorizem os programas de triagem auditiva.

Sabe-se que a ototoxicidade da gentamicina é dose-dependente, ou seja, depende de variáveis como dosagem absoluta, duração do tratamento, uso prévio ou simultâneo de outras drogas ototóxicas, ambiente barulhento da UTIN e suscetibilidade individual. Além disso, depende também da questão “doses múltiplas” contra “uma vez por dia”. No presente estudo, o protocolo seguido em relação ao regime de aplicação da gentamicina foi o intervalo de 1 vez a cada 24 horas. Esse protocolo está de acordo ao sugerido em estudos como o de Lundergan et al. (1999) e Rao, Srinivasjois e Moon (2016), que concluíram que o regime de dose única tem se mostrado mais eficiente e com melhores propriedades farmacocinéticas, uma vez que atinge níveis máximos mais altos, evitando níveis mínimos tóxicos.

Embora a avaliadora seja a pesquisadora, em se tratando de um estudo retrospectivo, não houve na época da avaliação dos recém-nascidos expostos à gentamicina, o cuidado de se realizar a triagem auditiva antes, durante e após o tratamento medicamentoso. Isso porque a avaliação sequencial não fazia parte do programa de triagem auditiva da instituição e não se pensava em fazer nenhuma pesquisa naquela época. Embora esse tipo de avaliação sequencial possa fornecer dados mais assertivos quanto a ototoxicidade da gentamicina, na prática clínica, nem sempre é possível a obtenção desses limites basais. Visto que o início da antibioticoterapia é caso de urgência médica, sendo iniciada antes da possibilidade de se realizar a triagem auditiva.

Para fins científicos, Jornada (2009), realizou EOAPD sequenciais nos bebês antes do uso de medicamentos e no sétimo dia de tratamento. Nesse estudo, seis recém-nascidos apresentaram alteração no primeiro exame, resultado que se manteve no sétimo dia. Portanto, as alterações auditivas não estavam diretamente relacionadas ao uso de medicamentos, uma vez que os recém-nascidos já apresentavam as alterações por ocasião do primeiro exame.

Sem a obtenção do limite basal, ou seja, dos resultados dos testes auditivos iniciais antes do início da medicação ototóxica, raramente é possível determinar se alguma perda auditiva identificada é definitivamente resultado da terapia ou pré-existente secundária a outra doença ou causa genética. Portanto, fala-se que os achados sugerem perda auditiva causada pela ototoxicidade da gentamicina.

O citomegalovírus congênito (CMV), por exemplo, é a causa não genética mais comum de perda auditiva neurossensorial ao nascimento e durante a infância. Mas, atualmente, não existem programas universais de triagem de CMV para recém-nascidos (Rawlinson et al., 2018), sendo apenas realizado em grandes centros de pesquisa.

## **6.2 Ototoxicidade da gentamicina: efeitos tardios**

A ototoxicidade da gentamicina pode ser inicialmente negligenciada como etiologia da surdez, pois pode começar seus sintomas tardiamente, ou seja, após o término do tratamento medicamentoso e se desenvolver lentamente depois disso. Por isso, a importância de se realizar o monitoramento audiológico nessa população, conforme sugerem as diretrizes atualizadas do Joint Committee on Infant Hearing (2019).

A literatura, principalmente nacional, é escassa na produção de estudos longitudinais que analisam a associação dos achados da TANU em neonatos expostos ao uso da gentamicina com o possível efeito tardio sobre a audição desses indivíduos já na idade escolar, por exemplo. Estudo de Puia-Dumitrescu et al. (2018) cita esse ponto como limitação do trabalho, ou seja, a ausência de dados de acompanhamento audiológico pós alta hospitalar, não se podendo excluir o risco de perda auditiva neurossensorial em longo prazo ou tardia.

Embora a triagem auditiva neonatal seja um bom preditor de resultados auditivos tardios (Xoinis et al., 2007), alguns autores sugerem a necessidade da realização de um grande estudo prospectivo com acompanhamento audiológico de longo prazo, para confirmar a influência tardia da gentamicina na audição dos bebês (Fuchs et al., 2016).

Porque são encontrados tantos estudos na literatura sobre a triagem auditiva e tão poucos estudos sobre o monitoramento audiológico? Algumas hipóteses podem tomar lugar nesse momento: falta de interesse dos responsáveis em levar seus filhos para avaliações periódicas, principalmente se os exames anteriores estiverem normais ou se não houver queixas pontuais; muitas vezes ocorre alteração de telefone dos pacientes, não sendo possível contato para convoca-los a participar do estudo; escassez de pesquisadores capacitados, bem como de equipamentos de avaliação.

Além desses pontos abordados acima, não existe até o momento, protocolos específicos de monitoramento para a ototoxicidade em neonatos e lactentes. Sabe-se que a ototoxicidade induzida por drogas normalmente começa em frequências acima de 4000 Hz. E, a audibilidade de alta frequência nos bebês é fundamental para que eles possam refinar suas habilidades de discriminação auditiva para atingir com excelência sua habilidade comunicativa, bem como identificar pistas ambientais críticas (Werner; Boike, 2001; Stelmachowicz et al., 2004). Portanto, o protocolo de monitoramento audiológico em neonatos expostos a gentamicina, deveria incluir avaliações com altas frequências.

Na contramão desses entraves, este estudo procurou analisar alguns dados do monitoramento audiológico pós-alta hospitalar, ou seja, analisou os possíveis efeitos tardios da gentamicina sobre a audição.

Quanto à taxa de adesão à etapa do monitoramento audiológico, dos 105 bebês encaminhados, 24 (22,8%) realizaram o agendamento, porém apenas 20 deles (19%) compareceram. É possível observar uma baixa adesão dos pais ou responsáveis dos bebês expostos à gentamicina nessa etapa do processo. Este resultado foi ainda menor comparado a outros estudos como o de Carneiro, Pereira e Lago (2016) que relataram alta taxa de evasão, atingindo apenas 39,28% de comparecimento.

Sobre os resultados dos que foram acompanhados, 18 bebês obtiveram resultados dentro da normalidade. Corroborando ainda o estudo de Carneiro, Pereira e Lago (2016) que relatou predomínio de normalidade no desenvolvimento auditivo dos lactentes avaliados no monitoramento. Um bebê perdeu o seguimento, enquanto um apresentou perda auditiva neurossensorial bilateral tardia possivelmente induzida pela gentamicina. Esse diagnóstico foi feito aos 4 anos e 4 meses, sendo protetizado aos 5 anos de idade. Nota-se que neste caso, a idade avançada em que ocorreu a intervenção, se deve ao atraso em se fazer o diagnóstico de perda auditiva tardia, enquanto que a protetização aconteceu em um intervalo de 8 meses.

Em termos de intervenção, não houve diferença entre o diagnóstico precoce ou tardio. Uma vez que, tanto o sujeito que teve sua perda auditiva detectada na TANU, quanto o sujeito com perda auditiva tardia, foram protetizados em torno dos 5 anos de idade. Isso aponta para um gargalo na efetividade do processo de triagem auditiva, diagnóstico precoce e intervenção da rede de saúde auditiva pública do município. Uma vez que o preconizado (JCIH, 2019), como visto anteriormente, é que a intervenção aconteça até o sexto mês de vida.

Ciente da necessidade de investigar os possíveis efeitos tardios sobre a audição dos neonatos expostos a gentamicina e das dificuldades de se realizar um estudo longitudinal com avaliação presencial, o presente estudo buscou uma solução alternativa que pudesse auxiliar

na resolução dessa questão. Fez isso agregando aos dados do pós-alta, informações atualizadas obtidas através de questionários aplicados com as mães desses bebês, via telefone, acerca dos marcos do desenvolvimento infantil, no quesito audição e fala. Assim como neste estudo, o questionário, como recurso de monitoramento audiológico, também foi utilizado no estudo de Araújo, Lima e Alvarenga (2013).

A taxa de adesão aos questionários foi superior ao monitoramento presencial, atingindo 57,2% da amostra. O presente estudo encontrou dificuldade em fazer contato telefônico com um número considerável de mães, geralmente por mudança ou número de telefone desconhecido e ligação encaminhada para caixa postal. Este resultado corrobora os achados do estudo de Araújo, Lima e Alvarenga (2013) que ao aplicarem questionário com a finalidade de monitoramento audiológico alcançaram 65,5% de participação.

Esse achado sugere que, mesmo com a dificuldade encontrada no contato telefônico, a aplicação de questionário com as mães dos sujeitos expostos à gentamicina no período neonatal, pode ser uma ferramenta útil na hora de fazer o monitoramento audiológico.

Embora, alcance um percentual maior de indivíduos comparados com o monitoramento presencial, o uso do questionário também não apresentou o alcance mínimo recomendado pelo JCIH (2007), que é de atingir no mínimo 70% dos casos de monitoramento devido à ototoxicidade. Essa meta continua sendo um desafio para os audiologistas, refletindo a necessidade de se buscar estratégias que favoreçam a execução do monitoramento nos programas de TANU.

Com a utilização do questionário como ferramenta auxiliar na etapa de monitoramento audiológico, pode surgir a dúvida se a presença ou ausência de queixas das mães pode ser um bom preditor da necessidade ou não de uma avaliação audiológica? Possivelmente sim, uma vez que o próprio JCIH (2019) estabelece que após os 9 meses de vida, a frequência do monitoramento para a ototoxicidade passa a ser definido de acordo com as preocupações dos pais acerca das habilidades auditivas e dos marcos da fala.

Do total de questionários respondidos pelas mães, 11,8% delas apresentaram alguma queixa relacionada ao desenvolvimento auditivo e/ ou de fala de seus filhos. Essas queixas levam a hipótese de possível alteração auditiva tardia, podendo ser secundária ao uso da gentamicina ao nascimento, uma vez que em todos esses casos existe resultado prévio de TANU dentro da normalidade. Neste quesito, o achado do presente estudo foi superior ao de Araújo, Lima e Alvarenga (2013), que encontrou apenas 2,96% de questionários com queixa materna.

Para que essa hipótese possa ser confirmada o ideal seria um estudo longitudinal somente sobre a etapa do monitoramento audiológico, convocando todas as crianças cujas mães têm queixas sobre o desenvolvimento auditivo e/ ou de fala de seu filho, para a realização de avaliação audiológica completa.

Os poucos estudos longitudinais sobre os efeitos em longo prazo do uso de gentamicina encontrados na literatura trazem dados divergentes entre si, variando entre ausência de correlação do uso de gentamicina e perda auditiva (Finitzo-Hieber et al., 1979; Hemmingsen et al., 2020), baixa relação (Colding et al., 1989) e até índices de mais de 30% de surdez provocada pelo uso da gentamicina (Freeland et al., 2010).

E quando se pensa em monitoramento audiológico, os resultados podem ser diversos a depender do tipo de método de avaliação aos quais os pacientes serão submetidos. Chauhan et al. (2011), verificou que a avaliação audiológica realizada com audiometria de alta frequência foi capaz de detectar um número substancial de casos de perda auditiva em sujeitos que estavam recebendo uma droga potencialmente ototóxica – gentamicina, amicacina ou cisplatina, que, de outra forma, não seriam detectados. Isso porque a ototoxicidade afeta primeiramente as frequências mais altas e se estende às frequências mais baixas durante a continuação do tratamento ototóxico. No presente estudo, essa técnica de avaliação não estava disponível, podendo ter outros casos de alterações auditivas subnotificados.

Embora importante, estabelecer com certeza absoluta a causa de uma deficiência auditiva é algo bastante complexo. Principalmente, em se tratando de deficiências auditivas de natureza tardia. Porém, visto que o presente estudo procurou isolar em sua amostra somente os neonatos com exposição a gentamicina, sem outros IRDA, pode-se ao menos classificar as perdas auditivas encontradas como sendo potencialmente causadas pela ototoxicidade.

### **6.3 Incidência de falha na triagem auditiva neonatal**

Nos últimos anos, a preocupação com a assistência à saúde do recém-nascido tem passado por grandes mudanças. Os avanços científicos, tecnológicos, a participação da família no cuidado da criança, o reconhecimento da importância do trabalho da equipe multiprofissional, têm contribuído significativamente para a qualidade de vida do bebê. Com a instrumentalização das UTIN's e melhor qualificação técnico-científica das equipes de saúde, observou-se que a taxa de mortalidade neonatal teve uma significativa queda nas últimas décadas no Brasil (Ministério da Saúde, 2012).

Todavia, esse aumento nas condições de sobrevivência dos prematuros, muitas vezes extremo, pode acarretar várias intercorrências e, conseqüentemente sequelas, entre elas, a perda auditiva. Isso porque esses recém-nascidos de UTIN ficam expostos a vários indicadores de risco para a deficiência auditiva desde o nascimento. Com isso, a equipe de saúde deve sempre unir esforços no intuito de minimizar a exposição aos riscos, sempre que possível.

Quanto à questão da saúde auditiva, um mesmo neonato proveniente da UTIN pode ter sido exposto a mais de um indicador de risco para a deficiência auditiva durante sua permanência na unidade de terapia intensiva. Este número varia a depender da gravidade do caso e do tempo de permanência.

Um dos objetivos específicos do presente estudo foi entender em qual grupo estudado ocorreu maior índice de falha na TANU, com necessidade de encaminhamento. Importante dizer que foram comparados grupos diferentes entre si e o chamado grupo 2, subgrupo 2. 2. foi o que apresentou maior índice de falha na TANU, chegando à 39,6%. Algumas justificativas para esse dado foram levantadas, sendo a principal delas o fato deste grupo ser formado pelos neonatos com mais comorbidades associadas, necessitando de tempo de internação prolongada e ficando, portanto, expostos a vários IRDA, inclusive o uso de gentamicina e outras drogas ototóxicas associadas. Outros fatores que podem justificar esse alto índice de falha na triagem auditiva desse grupo são: excesso de ruído ambiental, uma vez que o serviço não dispõe de sala com tratamento acústico e ausência de reteste com PEATE, por falta do equipamento na maternidade. Kaveh et al. (2021), encontraram um índice de falha (48,1%) na EOA similar ao do presente estudo. Porém, ao se retestar com o PEATE, todos os bebês que falharam nas EOA apresentaram audição normal.

A literatura afirma que a incidência de perda auditiva no bebê proveniente de UTIN é de 2 a 4/100, enquanto nos demais nascidos vivos é de 1 a 3/1000, ou seja, um aumento de 10 vezes. Além disso, a ototoxicidade da gentamicina é exacerbada quando usada concomitantemente com outros medicamentos ototóxicos (Robertson et al., 2006). A associação de vários IRDA ao mesmo tempo, no mesmo indivíduo, potencializa a ocorrência de alterações auditivas.

Na literatura, a maioria dos achados sobre a falha na TANU dos neonatos de UTIN é com taxas bastante inferiores quando comparadas as encontradas pelo presente estudo. Collela-Santos et al. (2014) obtiveram taxa de encaminhamento dentro do preconizado que foi de 4,1%. Chang et al. (2020) encontraram taxa de falha na TANU em UTIN de 7,5%. Pozzi et al. (2021) encontrou um número expressivo de falha na triagem auditiva de 11,5%.

#### 6.4 Incidência dos indicadores de risco para a deficiência auditiva

Os resultados do presente estudo mostram um percentual de 8,17% de neonatos com um ou mais indicadores de risco para a deficiência auditiva. Valor aproximado foi publicado na Cartilha contendo as Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal, publicada pelo Ministério da Saúde (2012), onde se estimou que entre os recém-nascidos vivos, 10% apresentava algum IRDA. Outro estudo mostrou um índice bem mais elevado de bebês com IRDA, chegando a 62,14% (Nascimento et al., 2020).

A probabilidade de alterações auditivas é aumentada na presença de indicadores de risco. Por isso, bebês com IRDA em sua história de nascimento têm uma prevalência de deficiência auditiva que varia de 0,3% a 20,68%, sendo fundamental que essa população seja submetida à etapa de monitoramento audiológico nos primeiros anos de vida (Singh et al., 2017).

Este estudo analisou quais os indicadores de risco para a deficiência auditiva apareceram com maior frequência na população estudada. Pôde-se observar que o uso de drogas ototóxicas foi o mais recorrente, presente em 325 neonatos, seguido pelas TORCHS com 317 neonatos e permanência em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal acima de 5 dias, com 312 neonatos. Diversos estudos corroboram estes achados, citando esses indicadores de risco como sendo os mais prevalentes também em seus achados (Nascimento et al., 2020; Jeong et al., 2021; Paredes et al., 2021; Sabbagh et al., 2021).

Chama atenção o número elevado de recém-nascidos que apresentaram uma ou mais TORCHS. Sendo ainda mais significativo, que dentre as TORCHS, a sífilis congênita foi a de maior ocorrência, sendo responsável por estar presente em 228 (71,9%) casos. Esse número alerta para a importância da realização adequada do pré-natal e de investimentos na região do estudo a fim de reduzir os índices dessas doenças, seja por meio de campanhas preventivas e de educação continuada da população, sobretudo entre os sexualmente ativos. Estudo realizado por Pozzi et al. (2021) também concluiu que a infecção congênita mais prevalente foi a sífilis (67,7%).

O conhecimento dos fatores de risco com maior probabilidade de causar perda auditiva em bebês pode auxiliar no acompanhamento do tratamento dessas crianças.

## 6.5 Potencial ototóxico das diversas drogas

As drogas ototóxicas utilizadas nos neonatos do presente estudo foram a gentamicina, amicacina e vancomicina, tanto na forma isolada quanto em suas associações. A dosagem da gentamicina utilizada variou conforme a idade gestacional e a idade pós-natal, sendo em sua maioria na dosagem de 4mg/ kg, no intervalo de 24 horas e a via de administração foi intravenosa (IV), conforme vem sendo bem referenciado na literatura. Como visto anteriormente, os estudos de Lundergan et al. (1999) e o de Rao, Srinivasjois e Moon (2016) concluíram que o uso da dosagem de gentamicina de 4mg/ kg a cada 24 horas, em recém nascidos à termo, é mais eficiente do que 2mg/ kg a cada 12 horas e que as propriedades farmacocinéticas de um regime de gentamicina “uma vez ao dia” são superiores a um regime de “doses múltiplas por dia”, respectivamente. A gentamicina, se administrada por via oral, tem menos de 1% de absorção (Mathews; Bailie, 1987). Por este motivo, as vias parentéricas (IM e IV) são a forma natural para a administração de gentamicina para o tratamento de infecções sistêmicas.

No presente estudo, também foi analisada a relação entre a porcentagem de falha na TANU com o tipo de droga ototóxica utilizada. Constatou-se que, isoladamente, a amicacina apresentou maior porcentagem de falha na TANU que a gentamicina, 12,5% contra 9,2% respectivamente. Corroborando os achados de Hyppolito e Oliveira (2005) que encontraram a toxicidade da amicacina em 13,9% e a média da gentamicina em 11%. Shao et al. (2021) também revelaram em seu estudo que a amicacina exibe mais toxicidade do que a gentamicina. Aqui vale ressaltar que quando se fala “isoladamente” se refere à ausência de outras drogas ototóxicas, porém pode haver a co-ocorrência de outros IRDA. Essa dificuldade em isolar casos onde o único indicador de risco para a deficiência auditiva seja o uso das drogas ototóxicas, acaba por dificultar a interpretação dos achados.

Com relação às co-terapêuticas o índice maior de falha aconteceu na presença das três drogas, atingindo 75% de falha, seguidas da associação gentamicina com amicacina com 42,9% de falha e a amicacina com vancomicina 33,3% de falha na TANU. Dessa forma, observou-se que a associação dos três antibióticos (gentamicina, amicacina e vancomicina), em um mesmo indivíduo aumenta a chance do mesmo falhar na TANU. Este achado é corroborado pelos estudos de Brummett et al. (1990), Robertson et al. (2006), Fuchs et al. (2016) e Garanis et al. (2017), que relataram que a ototoxicidade pode ser exacerbada quando a gentamicina é usada concomitantemente com outros medicamentos ototóxicos.



Diante do exposto, verificou-se a necessidade de estudos longitudinais sobre os possíveis efeitos sobre a audição da exposição neonatal à gentamicina, não apenas com dados de avaliação antes, durante e após o tratamento com este ototóxico, bem como com os dados do monitoramento audiológico.

Considerando-se a dificuldade encontrada em manter a adesão dessas famílias na etapa de diagnóstico e monitoramento audiológico, constatou-se a necessidade de políticas públicas que garantam e/ ou facilitem a frequência dessas crianças aos serviços de saúde auditiva. Nesse sentido, o uso de questionário via telefone mostrou-se uma ferramenta facilitadora nesse processo.

Cabe ao fonoaudiólogo atuar ativamente nesse processo, assegurando que os indicadores de qualidade da TANU sejam atingidos, atuando na disseminação do conhecimento entre a comunidade civil e de profissionais da saúde, bem como atuar na elaboração de propostas para que esse problema de saúde pública possa ser minimizado.

## **7. CONCLUSÃO**

---

Em resposta aos objetivos propostos, foi possível concluir, que:

- A exposição neonatal à gentamicina não aumentou a porcentagem de falha na triagem auditiva neonatal.
- A incidência de perda auditiva precoce nos neonatos expostos à gentamicina foi de 0,9%. E a incidência de perda auditiva tardia nesses recém-nascidos também foi de 0,9%.
- Estes achados mantêm a suspeita sobre o potencial ototóxico da gentamicina, confirmando assim a indicação de monitoramento audiológico para estes neonatos.
- O questionário, como instrumento de rastreio, mostrou-se uma ferramenta facilitadora para aumentar a adesão das famílias na etapa de monitoramento audiológico.
- A co-ocorrência de indicadores de risco para a deficiência auditiva nos neonatos provenientes de UTIN, bem como ausência de teste com PEATE, pode ter contribuído para o alto índice de falha na triagem auditiva deste grupo.
- Exposição a drogas ototóxicas acima de 5 dias, presença de TORCHS e permanência em UTIN acima de 5 dias, foram os indicadores de risco de maior incidência na amostra estudada.
- Houve maior frequência de falha na TANU nas crianças expostas a amicacina que à gentamicina.
- A co-terapêutica de drogas ototóxicas aumenta a porcentagem de falha na triagem auditiva.

## **8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

<sup>1</sup> Elaboradas de acordo com as Diretrizes para apresentação de Dissertações e Teses da USP: documento eletrônico e impresso – Parte IV (VANCOUVER).

Academia Americana de Audiologia. Declaração de posição e diretrizes de prática clínica: monitoramento de ototoxicidade. [Internet] [citado em Out. 2009]. Disponível em:

[https://audiology-web.s3.amazonaws.com/migrated/OtoMonGuidelines.pdf\\_539974c40999c1.58842217.pdf](https://audiology-web.s3.amazonaws.com/migrated/OtoMonGuidelines.pdf_539974c40999c1.58842217.pdf)

Ahmed RM, Hannigan IP, MacDougall HG, Chan RC, Halmagyi GM. Gentamicin ototoxicity: a 23-year selected case series of 103 patients. *Med J Aust.* 2012 Jun 18;196(11):701-4.

Al-Malky G, Suri R, Dawson SJ, Sirimanna T, Kemp D. Aminoglycoside antibiotics cochleotoxicity in paediatric cystic fibrosis (CF) patients: A study using extended high-frequency audiometry and distortion product otoacoustic emissions. *Int J Audiol.* 2011 Feb;50(2):112-22.

American Academy of Pediatrics (AAP). Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics.* 2007; 120:898- 921.

American Speech-Language-Hearing Association (ASHA). Evidence-based systematic review (EBSR): drug-induced hearing-loss – aminoglycosides. National Center of Evidence-based Practice in Communication Disorders, Rockville, MD. [Internet] [citado em Abril 2010]. Disponível em: <https://www.asha.org/uploadedFiles/EBSRAminoglycosides.pdf>

Anastasio ART, Yamamoto AY, Massuda ET, Manfredi AKS, Cavalcante JMS, Lopes BCP, Aragon DC, Boppana S, Fowler KB, Britt WJ, Mussi-Pinhata MM. Comprehensive evaluation of risk factors for neonatal hearing loss in a large Brazilian cohort. *J Perinatol.* 2021 Feb;41(2):315-323.

Araújo ES, Lima FS, Alvarenga KF. Monitoramento de crianças com indicadores de risco para a deficiência auditiva. *Rev. CEFAC.* 2013; Mar-Abr; 15 (2):305-313.

Argandoña EG. Entzumena. *Saúde e Medicina.* [Internet] [citado em 10 dez 2008]. Disponível em: <https://pt.slideshare.net/nfpguare/entzumena-presentation>

Ariano RE, Zelenitsky SA, Kassum DA. Aminoglycoside-induced vestibular injury: maintaining a sense of balance. *Ann Pharmacother.* 2008 Sep;42(9):1282-9.

Aust G. Vestibulotoxicity and ototoxicity of gentamicin in newborns at risk. *Int Tinnitus J.* 2001;7(1):27-9.

Azevedo MF. Desenvolvimento das habilidades auditivas. In: Bevilacqua MC, Martinez MAN, Balen SA, Pupo AC, Reis ACMB, Frota S, organizadores. *Tratado de Audiologia.* São Paulo: Santos; 2011. p. 475-93.

Baggio CL, Silveira AF, Hyppolito MA, Salata FF, Rossato M. Cocleotoxicidade da gentamicina por doses habituais para neonatos – estudo funcional. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010; 76 (1):91-95.

Baroch KA. Universal newborn hearing screening: fine-tuning process. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 11:424-7.

Barros BBC. Terapia com células-tronco mesenquimais em modelo animal de ototoxicidade por canamicina. [Dissertação]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); 2014.

Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ*. 1996 Feb 10;312(7027):338-45.

Beaubien AR, Ormsby E, Bayne A, Carrier K, Crossfield G, Downes M, Henri R, Hodgen M. Evidence that amikacin ototoxicity is related to total perilymph area under the concentration-time curve regardless of concentration. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991; 35(6):1070-74.

Beganovic M, Luther MK, Rice LB, Arias CA, Rybak MJ, LaPlante KL. A Review of Combination Antimicrobial Therapy for Enterococcus faecalis Bloodstream Infections and Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2018 Jul 02;67(2):303-309.

Behnoud F, Davoudpur K, Goodarzi MT. Can aspirin protect or at least attenuate gentamicin ototoxicity in humans? *Saudi Med J*. 2009 Sep;30(9):1165-9.

Bertino JS Jr, Booker LA, Franck PA, Jenkins PL, Franck KR, Nafziger AN. Incidence of and significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. *J Infect Dis*. 1993 Jan;167(1):173-9.

Bertino JS, Rodvold KA, Destache CJ. Cost considerations in therapeutic drug monitoring of aminoglycosides. *Clin. Pharmacokinet*. 1994 Auckland;26(1):71-81.

Best EJ, Gazarian M, Cohn R, Wilkinson M, Palasanthiran P. Once-daily gentamicin in infants and children: a prospective cohort study evaluating safety and the role of therapeutic drug monitoring in minimizing toxicity. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Oct;30(10):827-32.

Bezirtzoglou E, Golegou S, Savvaidis I, Bezirtzoglou C, Beris A, Xenakis T. A relationship between serum gentamicin concentrations and minimal inhibitory concentration. *Drugs Exp Clin Res*. 1996;22(2):57-60.

Bonfils P, Uziel A. Clinical applications of evoked acoustic emissions: results in normally hearing and hearing-impaired subjects. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1989 May;98(5 Pt 1):326-31.

Brand Y, Setz C, Levano S, Listyo A, Chavez E, Pak K, Sung M, Radojevic V, Ryan AF, Bodmer D. Simvastatin protects auditory hair cells from gentamicin-induced toxicity and activates Akt signaling in vitro. *BMC Neurosci*. 2011 Nov 14;12:114.

Brasil. Lei 12.303, de 02 de Agosto de 2010. Dispõe sobre a obrigatoriedade de realização do exame denominado Emissões Otoacústicas Evocadas. [Internet]. [Acesso em 09 de Julho de 2020]. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2007-2010/2010/Lei/L12303.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2010/Lei/L12303.htm)

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 2. ed. atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014

Broto P, Brumós L. Acúfenos y fármacos. Ototoxicidad. Asociación de Personas Afectadas por Tinnitus. 2009; 1-8.

Brummett RE, Fox KE, Jacobs F, Kempton JB, Stokes Z, Richmond AB. Augmented gentamicin ototoxicity induced by vancomycin in guinea pigs. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990 Jan;116(1):61-4.

Buszman E, Wrześniok D, Trzcionka J. Interaction of neomycin, tobramycin and amikacin with melanin in vitro in relation to aminoglycosides-induced ototoxicity. *Pharmazie.* 2007 Mar;62(3):210-5.

Butugan O, Santoro PP, Rezende E, Silveira JA, Medicis JA, Grasel SS. Diagnóstico precoce da deficiência auditiva no primeiro ano de vida de crianças com alto risco através de audiometria de tronco cerebral. *Pediatria (Santiago).* 2000;22:115-22.

Câmara MFS. Aminoglycoside and hearing loss in high risk newborns. In: 14<sup>th</sup> Annual Convention & Expo American Academy of Audiology. 2002; p. 426.

Canet JMS, Romero CMA, Sabater JMS, Torres AM, Boronat MG, Delgado MG. Otoacoustic emissions in children treated with gentamicin in a secondary hospital. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2018; 69(5):291-296.

Capone FV, Torres DA, Lima MAMT. Neuropatia Auditiva: alerta aos pediatras. *Ver Paul Pediatr* 2011; 29(4): 669-73.

Carneiro CS, Pereira MCCA, Lago MRR. Monitoramento audiológico em bebês com indicadores de risco para a deficiência auditiva. *Distúrbios Comun. São Paulo*, 28(3):112-22, Setembro, 2016.

Chambers HF. Antimicrobianos: considerações gerais. In: Gilman AG, Hardman JG, Limbird LE. *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica.* 10<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill. 2003; p. 859-76.

Chan GL. Alternative dosing strategy for aminoglycosides: impact on efficacy, nephrotoxicity, and ototoxicity. *Drug Intell Clin Phar.* 1989 Oct;23(10):788-94.

Chang J, Oh SH, Park SK. Comparison of newborn hearing screening results between well babies and neonates admitted to the neonatal intensive care unit for more than 5 days: Analysis based on the national database in Korea for 9 years. *PLoS One.* 2020 Jun 19;15(6).

Chauhan RS, Saxena RK, Varshey S. The role of ultrahigh-frequency audiometry in the early detection of systemic drug-induced hearing loss. *Ear Nose Throat J.* 2011 May;90(5):218-22.

Chaves BJ, Tadi P. Gentamicin. [Updated 2022 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557550/>

Chisholm-Burns M. Schwinghammer T. *Pharmacotherapy Principles and Practice.* (4<sup>th</sup> edition). Publisher: McGraw-Hill Education; 2016.

Choudhury D, Ahmed Z. Drug-induced nephrotoxicity. *Med Clin North Am.* 1997 May;81(3):705-17.

Choung YH, Taura A, Pak K, Choi SJ, Masuda M, Ryan AF. Generation of highly-reactive oxygen species is closely related to hair cell damage in rat organ of Corti treated with gentamicin. *Neuroscience.* 2009 Jun 16;161(1):214-26.

Colding H, Andersen EA, Prytz S, Wulffsberg H, Andersen GE. Auditory function after continuous infusion of gentamicin to high-risk newborns. *Acta Paediatr Scand*. 1989 Nov;78(6):840-3.

Colella-Santos MF, Hein TA, de Souza GL, do Amaral MI, Casali RL. Newborn hearing screening and early diagnostic in the NICU. *Biomed Res Int*. 2014; 845308: 1-11.

Comitê Brasileiro de Perda Auditiva na Infância. Recomendações n. 01/99; 2000. *J Cons Fed Fonoaudiol*. 2000; 5:3-7.

Committee on practice and ambulatory medicine; Bright futures periodicity schedule workgroup. 2017 Recommendations for Preventive Pediatric Health Care. *Pediatrics*. 2017 Apr;139(4).

Cooper AC, Commers AR, Finkelstein M, Lipnik PG, Tollefson LM, Wilcox RA, Hoff DS. Otoacoustic emission screen results in critically ill neonates who received gentamicin in the first week of life. *Pharmacotherapy*. 2011; 31 (7): 649-57.

Costa EO. Uso de antimicrobianos na mastite. In: Spinosa HS, Gorniak SL, Bernardi M. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002; cap 42, p 443-445.

Cristobal R, Oghalai JS. Hearing loss in children with very low birth weight: current review of epidemiology and pathophysiology. *Archives of disease in childhood: fetal and neonatal edition*. 2008; 93(6): f462-f468.

Cross CP, Liao S, Urdang ZD, Srikanth P, Garinis AC, Steyger PS. Effect of sepsis and systemic inflammatory response syndrome on neonatal hearing screening outcomes following gentamicin exposure. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015; 79(11):1915-1919.

Darmstadt GL, Miller-Bell M, Batra M, Lei P, Lei K. Extended-interval dosing of gentamicin for treatment of neonatal sepsis in developed and developing countries. *J Health Popul Nutr*. 2008 Jun;26(2):163-82

Desa DE, Nichols MG, Smith HJ. Aminoglycosides rapidly inhibit NAD(P)H metabolism increasing reactive oxygen species and cochlear cell demise. *J Biomed Opt*. 2018 Nov;24(5):1-14.

Destache, CJ. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity - A focus on monitoring: A review of literature. *J. Pharm. Pract*. 2014; 27:562–566.

Ding D, Liu H, Qi W, Jiang H, Li Y, Wu X, Sun H, Gross K, Salvi R. Ototoxic effects and mechanisms of loop diuretics. *J Otol*. 2016 Dec;11(4):145-156.

Drug Information. American Hospital Formulary Service (AHFS). American Society Of Hospital Pharmacists. Bethesda (USA). 2005; 462-9.

Duarte G, Marcolin AC, Quintana SM, Cavalli RC. Infecção urinária na gravidez [Urinary tract infection in pregnancy]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008 Feb;30(2):93-100.

Edwards C, Low DC, Bissenden JG. Gentamicin dosage for newborn. *The Lancet*. 1986; 3: 508-09.



Edwards MS, Baker CJ. Sepsis no recém-nascido, p. 545-561. Em: Gerson AA, Hotez PJ, Katz SL. Doenças infecciosas de crianças de Krugman. 11ª ed. Mosby, Filadélfia, PA; 2004.

Elhanan K, Siplovich L, Raz R. Gentamicin once-daily versus thrice-daily in children. *J Antimicrob Chemother.* 1995 Feb;35(2):327-32.

el-Sayed YM. Correlation between nephrotoxicity and pharmacokinetic parameters of gentamicin. *J Clin Pharm Ther.* 1994 Aug;19(4):267-71.

English M, Mohammed S, Ross A, Ndirangu S, Kokwaro G, Shann F, Marsh K. A randomised, controlled trial of once daily and multi-dose daily gentamicin in young Kenyan infants. *Arch Dis Child.* 2004 Jul;89(7):665-9.

Eurofarma Laboratórios S.A. BulasMed - Bulas de medicamentos – Cloridrato de Vancomicina (Injetável 500 mg). [Internet]. [citado em: 14 Abril 2020]. Disponível em: <https://www.bulas.med.br/p/bulas-de-medicamentos/bula/6715/cloridrato+de+vancomicina+injetavel+500+mg.htm>

Farinetti A, Raji A, Wu H, Wanna B, Vincent C. International consensus (ICON) on audiological assessment of hearing loss in children. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2018 Feb;135(1S):S41-S48.

Faura CC, Feret MA, Horga JF. Monitoring serum levels of gentamicin to develop a regimen for gentamicin dosage in newborns. *Ther. Drug Monitor.* 1991 May;13(3):268-76.

Fausti SA, Frey RH, Henry JA, Olson DJ, Schaffer HI. Early detection of ototoxicity using high-frequency, tone-burst-evoked auditory brainstem responses. *J Am Acad Audiol.* 1992 Nov;3(6):397-404.

FDA US. Orientação para a indústria: considerações gerais para estudos farmacocinéticos pediátricos de medicamentos e produtos biológicos. US Food and Drug Administration. Silver Spring MD; 2008. [Internet]. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm072114.pdf>.

Feldman L, Efrati S, Eviatar E, Abramssohn R, Yarovoy I, Gersch E, Averbukh Z, Weissgarten J. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney Int.* 2007 Aug;72(3):359-63.

Fernandes JC, Nozawa MR. Estudo da efetividade de um programa de triagem auditiva neonatal universal. *Cienc Saúde Coletiva.* 2010;15(2):353-361.

Finanore T, et al. Sepsis Neonatal. Diretrizes clínicas, Protocolos clínicos. Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG, 2019.

Finitzo-Hieber T, McCracken GH Jr, 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. *Pediatrics.* 1979 Mar;63(3):443-50.

Fitzgerald MP, Reynolds A, Garvey CM, Norman G, King MD, Hayes BC. Hearing impairment and hypoxia ischaemic encephalopathy: Incidence and associated factors. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019;23(1):81-86.

Fjalstad JW, Laukli E, van den Anker JN, Klingenberg C. High-dose gentamicin in newborn infants: is it safe? *Eur J Pediatr*. 2013 Nov 14.

Folsom RC, Widen JE, Vohr BR, Cone-Wesson B, Gorga MP, Sininger YS, Norton SJ. Identification of neonatal hearing impairment: recruitment and follow-up. *Ear Hear*. 2000 Oct;21(5):462-70.

Forge A, Schacht J. Aminoglycoside antibiotics. *Audiol Neurootol*. 2000 Jan-Feb;5(1):3-22.

Freeland A, Jones J, Mohammed NK. Sensorineural deafness in Tanzanian children—is ototoxicity a significant cause? A pilot study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010 May;74(5):516-9.

Fuchs A, Zimmermann L, Bickle Graz M et al. Gentamicin Exposure and Sensorineural Hearing Loss in Preterm Infants. *PLoS One*. 2016, Jul; 11(7).

Fujimoto C, Yamasoba T. Mitochondria-Targeted Antioxidants for Treatment of Hearing Loss: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel)*. 2019 Apr 24;8(4):109.

García RD, Sánchez AR, Tébar RG, Marco AM. Monitorización de niveles séricos de gentamicina em neonatos. Utilidad para el ajuste de dosis [Monitoring of gentamycin serum concentration in neonates. Usefulness in adjustment of dosage]. *An Esp. Pediatr*. 1997;46(1):47-52.

Garinis AC, Liao S, Cross CP, Galati J, Middaugh JL, Mace JC, Wood AM, McEvoy L, Moneta L, Lubianski T, Coopersmith N, Vigo N, Hart C, Riddle A, Ettinger O, Nold C, Durham H, MacArthur C, McEvoy C, Steyger PS. Effect of gentamicin and levels of ambient sound on hearing screening outcomes in the neonatal intensive care unit: A pilot study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017 Jun;97:42-50.

Gold T. The physical basis of the action of the cochlea. *Proc. Roy. Soc. Lond., B. Biol. Sci*. 1948; 135: 462-491.

Gouveia FN, Jacob-Corteletti LCB, Silva BCS, Araújo ES, Amantini RCB, Oliveira EB, Alvarenga KF. Unilateral and asymmetric hearing loss in childhood. *Codas*. 2020 Jan 27;32(1).

Greer LG, Roberts SW, Sheffield JS, Rogers VL, Hill JB, Mcintire DD, Wendel GD Jr. Ampicillin resistance and outcome differences in acute antepartum pyelonephritis. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2008;2008:891426.

Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica*. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.

Hall III JW. Development of ear and hearing. *J perinatal*. 2000;20(8 pt 2):S12-S20.

Hammett-Stabler CA, Jonhs T. Laboratory guideline for monitoring of antimicrobial drugs. *Clin Chem*. 1998;44(5):1129-40.

Hayward RS, Harding J, Molloy R, Terra L, Longcroft-Neal K, Moore D, Ross DCJ. Adverse effects of a single dose of gentamicin in adults: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84(2):223-238.

He Z, Guo L, Shu Y, Fang Q, Zhou H, Liu Y, Liu D, Lu L, Zhang X, Ding X, Liu D, Tang M, Kong W, Sha S, Li H, Gao X, Chai R. Autophagy protects auditory hair cells against neomycin-induced damage. *Autophagy*. 2017;13(11):1884-1904.

Hemmingsen D, Mikalsen C, Hansen AR, Fjalstad JW, Stenklev NC, Klingenberg C. Hearing in schoolchildren after neonatal exposure to a high-dose gentamicin regimen. *Pediatrics*. 2020; 145:(2).

Hess M, Finckh-Krämer U, Bartsch M, Kewitz G, Versmold H, Gross M. Hearing screening in at-risk neonate cohort. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1998 Nov 15;46(1-2):81-9.

Hille ET, van Straaten HI, Verkerk PH; Dutch NICU Neonatal Hearing Screening Working Group. Prevalence and independent risk factors for hearing loss in NICU infants. *Acta Paediatr*. 2007 Aug;96(8):1155-8.

Hinshaw HC, Feldman WH. Streptomycin in the treatment of clinical tuberculosis: a preliminary report. *Clínica Proc Mayo*. 1945;20:313-318.

Hirose K, Hockenbery DM, Rubel EW. Reactive oxygen species in chick hair cells after gentamicin exposure in vitro. *Hear Res*. 1997 Feb;104(1-2):1-14.

Hock R, Anderson RJ. Prevention of drug-induced nephrotoxicity in the intensive care unit. *J Crit Care*. 1995 Mar;10(1):33-43.

Hopman EB, Feniman MR, Scoton MA. Correlação entre o perfil audiológico e o tipo de medicamento em indivíduos pós-ototoxicidade. *Curitiba: JBF; 2002, jul/set; v. 3, n. 12, p. 218-22.*

Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK Jr, Smith PB, Manzoni P, Jacqz-Aigrain E, Kaguelidou F, Cohen-Wolkowicz M. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev*. 2012 May;88 Suppl 2(Suppl 2):S69-74.

Hsieh EM, Hornik CP, Clark RH, Laughon MM, Benjamin DK Jr, Smith PB; Best Pharmaceuticals for Children Act—Pediatric Trials Network. Medication use in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol*. 2014 Oct;31(9):811-21.

Huizing EH, de Groot JC. Human cochlear pathology in aminoglycoside ototoxicity – a review. *Acta Otolaryngol*. 1987;suppl.436:117-125.

Huth ME, Han KH, Sotoudeh K, Hsieh YJ, Effertz T, Vu AA, Verhoeven S, Hsieh MH, Greenhouse R, Cheng AG, Ricci AJ. Designer aminoglycosides prevent cochlear hair cell loss and hearing loss. *J Clin Invest*. 2015 Feb;125(2):583-92.

Hyppolito MA, Oliveira JAA. Ototoxicidade, otoproteção e autodefesa das células ciliadas da cóclea. *Revista Médica*. 2005, Julho - Dezembro; vol. 38, Número ¾.

Imamura S, Adams JC. Distribution of gentamicin in the guinea pig inner ear after local or systemic application. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2003 Jun;4(2):176-95.

Jacob LCB, Aguiar FP, Tomiasi AA, Tschoeke SN, Bitencout RF. Monitoramento auditivo na ototoxicidade. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006;72(6):836-44.

Jeong J, Youk TM, Oh J, Eo TS, Choi HS. Neonatal and maternal risk factors for hearing loss in children based on population-based data of Korea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021 Aug;147:110800.

Jiang F, Kuper H, Bright T, Qin WZ. Etiology of Childhood Bilateral Sensorineural Hearing Loss in Shandong Province, China. *Am J Audiol*. 2020 Jun 8;29(2):236-243.

Jiang H, Sha SH, Schacht J. NF-kappaB pathway protects cochlear hair cells from aminoglycoside-induced ototoxicity. *J Neurosci Res*. 2005 Mar 1;79(5):644-51.

Johnson RF, Cohen AP, Guo Y, Schibler K, Greinwald JH. Genetic mutations and aminoglycoside-induced ototoxicity in neonates. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 May;142(5):704-7.

Joint Committee on Infant Hearing. Year 2000 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics*. 2000; 106(4):798-817.

Joint Committee of Infant Hearing. Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics*. 2007;120(4):898-921.

Joint Committee on Infant Hearing (JCIH). Year 2019 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Journal of Early Hearing Detection and Intervention*. 2019;4(2):1-44.

Jornada ALM. Alterações auditivas em recém-nascidos prematuros expostos a antibióticos ototóxicos. [Dissertação]. Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS; 2009.

Kahlmeter G, Dahlager JJ. Aminoglycoside toxicity - a review of clinical studies published between 1975 and 1982. *J Antimicrob Chemother*. 1984 Jan;13 Suppl A:9-22.

Kalinec GM, Fernandez-Zapico ME, Urrutia R, Esteban-Cruciani N, Chen S, Kalinec F. Pivotal role of Harakiri in the induction and prevention of gentamicin-induced hearing loss. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(44):16019-16024.

Kataoka Y, Maeda Y, Fukushima K, Sugaya A, Shigehara A, Kariya S, Nishizaki K. Prevalence and risk factors for delayed-onset hearing loss in early childhood: A population-based observational study in Okayama Prefecture, Japan. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020 Nov;138:110298.

Kaveh M, Mirjalali SN, Shariat M, Zarkesh MR. Perinatal factors influencing the neonatal hearing screening results. *BMC Pediatr*. 2021 Jan 6;21(1):15.

Kawamoto K, Sha SH, Minoda R, Izumikawa M, Kuriyama H, Schacht J, Raphael Y. Antioxidant gene therapy can protect hearing and hair cells from ototoxicity. *Mol Ther*. 2004 Feb;9(2):173-81.

Kemp DT. Evidence of mechanical nonlinearity and frequency selective wave amplification in the cochlea. *Arch Otorhinolaryngol*. 1979;224:37-45.

Kemp DT. Stimulated acoustic emission from within the human auditory system. *J Acoustic Soc Am*. 1978;64:1386-91.

Kent A, Turner MA, Sharland M, Heath PT. Aminoglycoside toxicity in neonates: something to worry about? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 Mar;12(3):319-31.

Kharkheli E, Kevanishvili Z, Maglakelidze T, Davitashvili O, Schacht J. Does vitamin E prevent gentamicin-induced ototoxicity? *Georgian Med News*. 2007 May;(146):14-7.

Kirkim G, Serbetcioglu B, Erdag TK, Ceryan K. The frequency of auditory neuropathy detected by universal newborn hearing screening program. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol*. 2008;72: 1461-9.

Labeyond Chemicals Co., Ltd. [Internet]. Disponível em:  
<http://www.labeyond.com/pt/gentamicin-sulfate.html>

Lewis DR, Marone SAM, Mendes BCA, Cruz OLM, Nóbrega M. Comitê multiprofissional em saúde auditiva COMUSA. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010, Jan/ Fev; vol. 76, no 1, São Paulo.

Lin CD, Kao MC, Tsai MH, Lai CH, Wei IH, Tsai MH, Tang CH, Lin CW, Hsu CJ, Lin CY. Transient ischemia/hypoxia enhances gentamicin ototoxicity via caspase-dependent cell death pathway. *Lab Invest*. 2011 Jul;91(7):1092-106.

Lin X, Luo J, Tan J, Yang L, Wang M, Li P. Experimental animal models of drug-induced sensorineural hearing loss: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2021 Sep;9(17):1393.

Lopes Filho O, Carlos R, Redondo MC. Produtos de distorção das Emissões Otoacústicas. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 1995, Novembro–Dezembro; vol. 61, 6ª ed.

Lopes Filho O, Carlos R. Emissões Otoacústicas. In: Lopes Filho O. *Tradado de Fonoaudiologia*. São Paulo: Roca; 1997.

Loughnan PM. Single daily dose aminoglycosides in the neonatal period appear to be effective: but are they safe? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006 Mar;91(2):F156.

Lundergan FS, Glasscock GF, Kim EH, Cohen RS. Once-daily gentamicin dosing in newborn infants. *Pediatrics*. 1999;103:1228-34.

Lyell DJ, Pullen K, Fuh K, Zamah UM, Caughey AB, Benitz W, El-Sayed YY. Daily compared with 8-hour gentamicin for the treatment of intrapartum chorioamnionitis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;115(2 Pt 1):344-349.

Martínková J, Pokorná P, Záhora J, Chládek J, Vobruba V, Selke-Krulichová I, Chládková J. Tolerability and outcomes of kinetically guided therapy with gentamicin in critically ill neonates during the first week of life: an open-label, prospective study. *Clin Ther*. 2010 Dec;32(14):2400-14.

Mathews A, Bailie GR. Clinical pharmacokinetics, toxicity and cost effectiveness analysis of aminoglycosides and aminoglycoside dosing services. *J Clin Pharm Ther*. 1987;12:273-91.

McCracken GH. Aminoglycoside toxicity in infants and children. *The American Journal of Medicine*. 1986;volume 80,issue 6,supplement 2,pages 172-178.

Melo VV, Duarte IP, Soares AQ. *Guia Antimicrobianos. Guia (Coordenação de Farmácia) – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás. 1ª ed. Goiânia, 2012.*

Meurier F, Van Der Auwera P, Schmitt H, Maertelaer V, Klustersky J. Pharmacokinetics of gentamicin after IV infusion or IV bolus. *J Antimicrob Chemother.* 1987;19:225-31.

Milsap RL, Jusko WJ. Pharmacokinetics in children. *Health Perspective. Environ.* 1994; 102(supl 11):S107–S110.

Ministério da Saúde – Brasil: Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal. 1ª edição. Brasília – DF. 2012; 32p.

Ministério da Saúde – Brasil: Instrumento para a realização da ação de promoção da saúde auditiva e identificação de educandos com possíveis sinais de alteração auditiva. Sugestões finais da SBFa, ABA e CFFa. [Internet]. [Citado em 11 de Maio de 2018]. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/instrumento\\_saude\\_auditiva.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/instrumento_saude_auditiva.pdf)

Moussalle MM, Rangel M, Baú ALW, Stangler S, Gomes NHG, Moussalle S. Prevention and management of ototoxic drug use. *Acta Med.* 1997;(1):100-8.

Nair V, Janakiraman S, Whittaker S, Quail J, Foster T, Loganathan PK. Permanent childhood hearing impairment in infants admitted to the neonatal intensive care unit: nested case-control study. *Eur J Pediatr.* 2021 Jul;180(7):2083-2089.

Nascimento GB, Kessler TM, Souza APR, Costa I, Moraes AB. Indicadores de risco para perda auditiva e aquisição de linguagem e sua relação com variáveis socioeconômicas, demográficas e obstétricas em bebês prematuros e a termo. *Codas.* 2020;vol 32,n 1.

National Hearing Assesment and Management. [Internet], 2012. Disponível em: <<http://www.infanthearing.org>>. Acesso em: 28 set. 2012.

Neofax. A manual of drugs used in neonatal care. Thomson reuters. 2011.

Nestaas E, Bangstad HJ, Sandvik L, Wathne KO. Aminoglycoside extended interval dosing in neonates is safe and effective: a meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005 Jul;90(4):F294-300.

Nobrega M, Weckx LLM, Juliano Y. Study of the hearing loss in children and adolescents, comparing the periods of 1990-1994 and 1994-2000. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69: 829-38.

Oghalai JS, Chen L, Brennan ML, Tonini R, Manolidis S. Neonatal hearing loss in the indigent. *Laryngoscope.* 2002;112:281-86.

Oliveira JAA. Ototoxicoses: Prevenção e Orientação. In: Caldas e Sih. *Otologia e audiologia em pediatria.* Rio de Janeiro: Revinter; 1999.

Oliveira JAA. Fisiologia da audição: cóclea ativa. In: *Conhecimentos essenciais para entender bem emissões otoacústicas e Bera.* São José dos Campos: Pulso; 2003.

Oliveira JAA, Canedo DM, Rossato M. Otoproteção das células ciliadas auditivas contra a ototoxicidade da amicacina. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2002; 68(1):7-13.

Oliveira JFP, Cipullo JP, Burdmann EA. Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2006;21(4):444-452.

ONU News. OMS alerta que perda de audição pode afetar mais de 900 milhões até 2050. Por Elizabeth Scaffidi. [Internet]. [citado em 03 mar. 2020]. Disponível em: <https://news.un.org/pt/story/2020/03/1705931>

Organização Mundial de Saúde (OMS). Quase 30 milhões de brasileiros sofrem de surdez. Por Vinicius Crevilari. Jornal da USP. [Internet]. [citado em 19 set. 2017]. Disponível em: <https://jornal.usp.br/atualidades/quase-30-milhoes-de-brasileiros-sofrem-de-surdez/>

Otodynamics Ltd, 2020, UK [Internet]. [citado em 2020]. Disponível em: <https://www.otodynamics.info/product/otoport-lite-te/>

Otodynamics Ltd, UK [Internet]. [Citado em March 2009]. Disponível em: <https://www.otodynamics.info/product/otoport-lite-te/>

Pacifici GM. Farmacologia clínica da gentamicina em neonatos: regime, toxicologia e farmacocinética. MedicalExpress (São Paulo, online). 2015 set/ out;vol. 2,no. 5.

Pádua FGM, Marone S, Bento RF, Carvalho RMM, Durante AS, Soares JC et al. Triagem auditiva neonatal: um desafio para sua implantação. Revista Arquivos de Otorrinolaringologia 2005;9(3):190-4.

Paredes HDMT, Vieira UP, Lima LAV, Souza IL, Carmo CN, Raimundo JM, Corrêa VOS, Capelli JCS. Indicadores de risco para a deficiência auditiva na triagem auditiva neonatal de um hospital de referência em Macaé, estado do Rio de Janeiro. Brazilian Journal of Development. Vol 7,n. 6,2021.

Pozzi RSL, Pinheiro MMC, Haas P, Hillesheim D, de Paiva KM. Universal newborn hearing screening program and perinatal and congenital infections in neonates attended in South Brazil. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2021 Aug;147:110773.

Pray WS, Pray JJ. Ototoxic Medications. US Pharmacists. 2005;30(10).

Probst R. Otoacoustic Emissions: An Overview. Adv. Otorhinolgyngol. Basel, Karger. 1990; 44:1-91.

Puel JL, Bonfils P, Piron JP. Otoemissões. Viagem ao mundo da audição. [Internet]. [citado em 27 dez. 2016]. Disponível em: <http://www.cochlea.eu/po/exploracao-funcional/metodos-objetivos/otoemissoes>

Puia-Dumitrescu M, Bretzius OM, Brown N, et al. Evaluation of Gentamicin Exposure in the Neonatal Intensive Care Unit and Hearing Function at Discharge. *J Pediatr*. 2018;203:131-136.

Pujol R, Lavigne-Rebillard M. Development of neurosensory structures in human cochlea. Acta otolaryngol. 1992;112:259-264.

Rajchgot P, Prober CG, Soldin S, Perlman M, Good F, Harding E, Klein J, Macleod S. Aminoglycoside-related nephrotoxicity in the premature newborn. Clin Pharmacol Ther. 1984; 35(1):394-401.

Rao SC, Srinivasjois R, Moon K. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Dec 6;12(12):CD005091.

Rawlinson WD, Palasanthiran P, Hall B, Al Yazidi L, Cannon MJ, Cottier C, van Zuylen WJ, Wilkinson M. Neonates with congenital Cytomegalovirus and hearing loss identified via the universal newborn hearing screening program. *J Clin Virol*. 2018 May;102:110-115.

Robertson CM, Tyebkhan JM, Peliowski A, Etches PC, Cheung PY. Ototoxic drugs and sensorineural hearing loss following severe neonatal respiratory failure. *Acta Paediatr*. 2006 Feb;95(2):214-23.

Ronchera-Oms CL, Tormo C, Ordovás JP, Abad J, Jiménez NV. Expanded gentamicin volume of distribution in critically ill adult patients receiving total parenteral nutrition. *J Clin Pharm Therap*. 1995;20:253-8.

Roslyng-Jensen AMA. Importância do diagnóstico precoce na deficiência auditiva. In: Lopes Filho O, organizador. *Tratado de Fonoaudiologia*. São Paulo: Roca; 1997. p.297-309.

Rubin LG, Sánchez PJ, Siegel J, Levine G, Saiman L, Jarvis WR; Pediatric Prevention Network. Evaluation and treatment of neonates with suspected late-onset sepsis: a survey of neonatologists' practices. *Pediatrics*. 2002 Oct;110(4):e42. .

Ruggieri-Marone M, Schochat E. Etude des produits de distorsions chez les nouveaux nés traités par ototoxiques. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2007;128(1):41-6.

Rybak LP, Kelly T. Ototoxicity: bioprotective mechanisms. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Oct;11(5):328-33.

Rybak LP. Aminoglycoside antibiotics. In: Cummings CJ, Haughey B, Thomas J. Cummings *Otolaryngology: Head and Neck Surgery*. 4<sup>a</sup> ed. Filadélfia: Elsevier, 2005.p1175-1179.

Sabbagh S, Amiri M, Khorramizadeh M, Iranpourmobarake Z, Nickbakht M. Neonatal Hearing Screening: Prevalence of Unilateral and Bilateral Hearing Loss and Associated Risk Factors. *Cureus*. 2021 Jun26;13(6).

Schellack N, Naude A. An overview of pharmacotherapy-induced ototoxicity. *South African Family Practice*. 2013;4(15):1-5.

Secretária de Estado de Saúde de Minas Gerais, Secretaria de Estado de Educação de Minas Gerais, Universidade Federal de Minas Gerais, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais e Conselho Regional de Fonoaudiologia 6<sup>a</sup> Região. *Cartilha Saúde auditiva no ambiente escolar. Volume 1 – Identificação de crianças com risco de perda auditiva*. Belo Horizonte. Minas Gerais. [Internet] [citado em 2018]. Disponível em: <http://www.crefono6.org.br/arquivos/site/campanhas/cartilha-versao-digital-2.pdf>

Seddon JA, Godfrey-Faussett P, Jacobs K, Ebrahim A, Hesselting AC, Schaaf HS. Hearing loss in patients on treatment for drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2012 Nov;40(5):1277-86.

Semchuk W, Shevchuk YM, Sankaran K, Wallace SM. Prospective, randomized, controlled evaluation of a gentamicin loading dose in neonates. *Biol Neonate*. 1995;67:13-20.

Seminário dos Residentes de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). São Paulo; 2005.



Setiabudy R, Suwento R, Rundjan L, Yasin FH, Louisa M, Dwijayanti A, Simanjuntak E. Lack of a relationship between the serum concentration of aminoglycosides and ototoxicity in neonates. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013 May;51(5):401-6.

Sha SH, Qiu JH, Schacht J. Aspirin to prevent gentamicin-induced hearing loss. *N Engl J Med.* 2006 Apr 27;354(17):1856-7.

Sha SH, Schacht J. Formation of reactive oxygen species following bioactivation of gentamicin. *Free Radic Biol Med.* 1999 Feb;26(3-4):341-7.

Shao W, Zhong D, Jiang H, Han Y, Yin Y, Li R, Qian X, Chen D, Jing L. A new aminoglycoside etimicin shows low nephrotoxicity and ototoxicity in zebrafish embryos. *J Appl Toxicol.* 2021 Jul;41(7):1063-1075.

Shimizu D, Ichikawa S, Hoshina T, Kawase M, Tanaka K, Araki S, Kinjo T, Kusuhara K. The evaluation of the appropriate gentamicin use for preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019 Dec;38(12):2365-2369.

Singh PK, Kumar N, Kumar D, Shrivastava N, Kumar A. A prospective study for hearing screening of 4356 newborns by transient evoked oto-acoustic emissions and brainstem evoked response audiometry: A study of high risk factors for hearing loss. *Int J Res Med Sci.* 2017;5(4):1554-7.

Skou AS, Tranebjærg L, Jensen T, Hasle H. Mitochondrial 12S ribosomal RNA A1555G mutation associated with cardiomyopathy and hearing loss following high-dose chemotherapy and repeated aminoglycoside exposure. *J Pediatr.* 2014 Feb;164(2):413-5.

Smyth D, Mossman S, Weatherall M, Jolliffe E, Joshi P, Taylor J, Thorne K, Watson E, Leadbetter R, Mossman B, Moss T, Todd N, Schneider E. Gentamicin vestibulotoxicity with modern systemic dosing regimens: a prospective study using video-oculography. *Acta Otolaryngol.* 2019 Sep;139(9):759-768.

Sociedade Brasileira de Pediatria. Prevenção da prematuridade – uma intervenção da gestão e da assistência. Departamento Científico de Neonatologia. 2017;n.2.

Spinosa HS, Gorniak SL, Bernardi M. *Farmacologia aplicada a medicina veterinária.* 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002;cap 42,p443-445.

Starr A, Picton TW, Sininger Y, Hood LJ, Berlin CL. Auditory neuropathy. *Brain* 1996; 119:741-53

Stelmachowicz PG, Pittman AL, Hoover BM, Lewis DE, Moeller MP. The importance of high-frequency audibility in the speech and language development of children with hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 May;130(5):556-62.

Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *The pediatric e neonatal dosopy manual.* 20ª ed. Leximcomp, Hundson, OH. 2013;p.787-790.

Tanamati LF, Bevilacqua MC, Costa OA. Implante coclear em crianças pós-linguais: resultados funcionais após 10 anos da cirurgia. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2012;78:103-110.

The Merck Index An Encyclopedia of Chemicals and Drugs. 11ª ed. 2006;686-687.

Touw DJ, Westerman EM, Sprij AJ. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(2):71-88.

Tsuji K, Velázquez-Villaseñor L, Rauch SD, Glynn RJ, Wall C 3rd, Merchant SN. Temporal bone studies of the human peripheral vestibular system. Aminoglycoside ototoxicity. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2000 May;181:20-5.

Vella-Brincat JW, Begg EJ, Robertshawe BJ, Lynn AM, Borrie TL, Darlow BA. Are gentamicin and/or vancomycin associated with ototoxicity in the neonate? A retrospective audit. *Neonatology.* 2011;100(2):186-93.

Verma J, Syed Mohammed T. Evaluating Hearing Loss in Patients Undergoing Second Line Anti Tubercular Treatment. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Nov;71(Suppl 2):1202-1206.

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

Xoinis K, Weirather Y, Mavoori H, Shaha SH, Iwamoto LM. Extremely low birth weight infants are at high risk for auditory neuropathy. *J Perinatol.* 2007 Nov;27(11):718-23.

Yoon PJ, Price M, Gallagher K, Fleisher BE, Messner AH. The need for long-term audiologic follow-up of neonatal intensive care unit (NICU) graduates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003 Apr;67(4):353-7.

Yoshinaga-Itano C; Sedey A. Language, speech, and social-emotional development of children who are deaf or hard of hearing: the early years. *Volta Rev.* 2000;100(5):298.

Walch C, Anderhuber W, Kole W, Berghold A. Bilateral sensorineural hearing disorders in children: etiology of deafness and evaluation of hearing tests. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000;53(1):31-8.

Werner LA, Boike K. Infants' sensitivity to broadband noise. *J Acoust Soc Am.* 2001 May;109(5 Pt 1):2103-11.

[WHO] World health organization. Who food additives series 41; 1998. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v041je05.htm>.

Wu WJ, Sha SH, McLaren JD, Kawamoto K, Raphael Y, Schacht J. Aminoglycoside ototoxicity in adult CBA, C57BL and BALB mice and the Sprague-Dawley rat. *Hear Res.* 2001;158(1-2): 165-178.

Zayen E. Triagem auditiva universal no recém-nascido. In: Lopes, JM e Lopes, SM. Follow-up do recém-nascido de alto risco. MEDSI Editora Médica e Científica Ltda; 1999.

Zayen EJB, Infantosi AFC, Souza MN. Avaliação da audição em recém-nascidos: estado atual e perspectiva. *Clínica de Perinatologia.* 2002;2(3):501-530.

Zimmerman E, Lahav A. Ototoxicity in preterm infants: effects of genetics, aminoglycosides, and loud environmental noise. *J Perinatol.* 2013 Jan;33(1):3-8.

Zong Y, Chen F, Li S, Zhang H. (-)-Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) prevents aminoglycosides-induced ototoxicity via anti-oxidative and anti-apoptotic pathways. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2021 Nov;150:110920.



APÊNDICE A - INSTRUMENTO PARA IDENTIFICAÇÃO DE LACTENTES E CRIANÇAS COM POSSÍVEIS SINAIS DE PERDA AUDITIVA TARDIAMENTE INDUZIDA POR GENTAMICINA

---

Nome: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Idade atual: \_\_\_\_\_ Data da avaliação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome da mãe: \_\_\_\_\_

Data da TANU: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Resultado: ( ) Passou ( ) Falhou

Conduta: ( ) Alta/ Monitoramento ( ) Diagnóstico Audiológico

---

Recém-Nascido à 3/ 4 meses:

1 – Seu (sua) filho (a) ouve bem?

( ) Sim ( ) Não

2 – Seu (sua) filho (a) se assusta com sons fortes (chora, acorda, pisca os olhos)?

( ) Sim ( ) Não

3 – Seu (sua) filho (a) reconhece/ se acalma com a sua voz?

( ) Sim ( ) Não

4 – Seu (sua) filho (a) vira a cabeça procurando o som?

( ) Sim ( ) Não

5 – Seu (sua) filho (a) fala ou repete vogais como “aaa”, “uuu”

( ) Sim ( ) Não

---

4 à 7 meses

1 – Seu (sua) filho (a) ouve bem?

( ) Sim ( ) Não

2 – Seu (sua) filho (a) mexe os olhos ou a cabeça para o lado da aonde vem o som?

( ) Sim ( ) Não

3 – Fala vários sons como se quisesse conversar?

( ) Sim ( ) Não

4 – Seu (sua) filho (a) olha quando você chama?

( ) Sim ( ) Não

5 – Fala várias sílabas diferentes como: “dadada”, “mamama”?

( ) Sim ( ) Não

---

7 à 9 meses

1 – Seu (sua) filho (a) ouve bem?

( ) Sim ( ) Não

2 – Responde ao ouvir seu nome?

( ) Sim ( ) Não

3 – Gosta de brincar com brinquedos que fazem barulhos?

( ) Sim ( ) Não

4 – Olha para a pessoa ou objeto quando alguém fala sobre ele?

( ) Sim ( ) Não

5 – Seu (sua) filho (a) reconhece alguns nomes da família?

( ) Sim ( ) Não

---

9 à 13 meses (1 ano e 1 mês)

1 – Seu (sua) filho (a) ouve bem?

( ) Sim ( ) Não

2 – Localiza a fonte sonora para o lado e para baixo?

( ) Sim ( ) Não

3 – Responde quando você pede para ele (a) “dar tchau”, “cadê a mamãe”?

( ) Sim ( ) Não

4 – Ele (a) entende quando você fala “não”?

( ) Sim ( ) Não

5 – Tenta imitar os sons que fazem para ele (a) (caminhão, telefone, trem)?

( ) Sim ( ) Não

---

13 à 16 meses ( 1 ano e mês à 1 ano e 4 meses)

1 – Seu (sua) filho (a) ouve bem?

( ) Sim ( ) Não

2 – Repete palavras simples “au-au”, “dá”, “não”?

( ) Sim ( ) Não

3 – Fala as primeiras palavras?

( ) Sim ( ) Não

4 – A criança faz movimentos com o corpo para danças quando ouve tocar uma música?

( ) Sim ( ) Não

5 – A criança aponta partes do corpo (cadê o cabelo, nariz, boca)?

( ) Sim ( ) Não

---

16 à 21 meses (1 ano e 4 meses à 1 ano e 9 meses)

1 – Seu (sua) filho (a) ouve bem?

( ) Sim ( ) Não

2 – Fala mais de 6 palavras?

( ) Sim ( ) Não

3 – Localiza os sons em todas as direções: para o lado, para baixo e para cima?

( ) Sim ( ) Não

4 – Começa a emitir frases simples com duas palavras (“que mama”, “dá bola”)?

( ) Sim ( ) Não

5 – Compreende ordens e perguntas simples (“dá o sapato pra mamãe”)?

( ) Sim ( ) Não

---

21 meses à 24 meses (1 ano e 9 meses à 2 anos)

1 – Seu (sua) filho (a) ouve bem?

( ) Sim ( ) Não

2 – Fala o próprio nome?

( ) Sim ( ) Não

3 – Fala o nome de alguns objetos, apontando para eles?

( ) Sim ( ) Não

4 – Utiliza a fala, ao invés de gestos, quando quer pedir algo?

( ) Sim ( ) Não

5 – Emite frases com 2 a 3 palavras?

( ) Sim ( ) Não

---

24 meses à 36 meses (2 a 3 anos)

1 – Seu (sua) filho (a) ouve bem?

( ) Sim ( ) Não

2 – Entende algumas palavras abstratas, como “vamos”, “suba”, “entre”?

( ) Sim ( ) Não

3 – Compreende estórias?

( ) Sim ( ) Não

4 – As pessoas da família já entendem a sua fala?

( ) Sim ( ) Não

5 – Você acha que a criança entende o que as pessoas falam com ela?

( ) Sim ( ) Não

---

36 meses aos 48 meses (3 a 4 anos)

1 – Seu (sua) filho (a) ouve bem?

( ) Sim ( ) Não

2 – Responde quando você o (a) chama, mesmo que esteja em outro cômodo da casa?

( ) Sim ( ) Não

3 – Assiste televisão no mesmo volume que as demais pessoas da casa?

( ) Sim ( ) Não

4 – A criança consegue manter diálogo curto?

( ) Sim ( ) Não

5 – Consegue contar fatos que ocorreram no seu dia?

( ) Sim ( ) Não

---

48 aos 60 meses (4 a 5 anos)

1 – Seu (sua) filho (a) ouve bem?

( ) Sim ( ) Não

2 – A criança escuta e entende quase tudo o que lhe é falado?

( ) Sim ( ) Não

3 – Conversa com facilidade com outras crianças e com adultos, contando histórias?

( ) Sim ( ) Não

4 – Faz perguntas sobre estorinhas que ouve alguém contar?

( ) Sim ( ) Não

5 – As pessoas que não são da família entendem a fala do (a) seu (sua) filho (a)?

( ) Sim ( ) Não

---

5 anos ou mais

Seu (sua) filho (a) ouve bem?

( ) Sim ( ) Não

1 – Costuma dizer “hã”, “o que” várias vezes, pedindo para repetir as coisas?

( ) Sim ( ) Não

2 – Ele (a) não vira a cabeça em direção a pessoa que está falando?

( ) Sim ( ) Não

3 – Não responde quando está de costas?

( ) Sim ( ) Não

4 – Demonstra esforço ao tentar ouvir?

( ) Sim ( ) Não

5 – Fala muito alto?

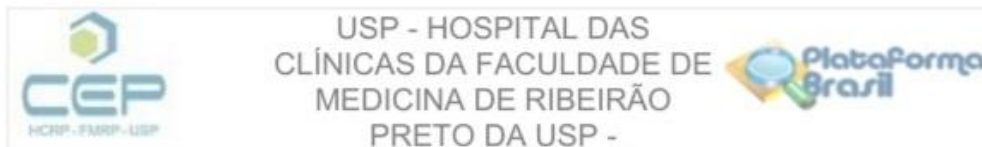
( ) Sim ( ) Não

- 6 – Olha para a boca da pessoa que está falando?  
( ) Sim ( ) Não
- 7 – É desatento (a) na sala de aula?  
( ) Sim ( ) Não
- 8 – Fica muito isolado em casa ou na escola?  
( ) Sim ( ) Não
- 9 – Se cansa com facilidade?  
( ) Sim ( ) Não
- 10 – Respira pela boca?  
( ) Sim ( ) Não
- 11 – Tem dificuldade para falar?  
( ) Sim ( ) Não
- 12 – Tem dificuldade para escrever?  
( ) Sim ( ) Não
- 13 – Tem alteração de comportamento?  
( ) Sim ( ) Não
- 14 – Tem desempenho escolar abaixo do esperado para a sua idade?  
( ) Sim ( ) Não

Se a resposta for “sim” para ao menos 03 das questões apresentadas, sendo necessariamente 02 das questões numeradas de 1 a 6, há a suspeita de alguma alteração auditiva. Desta forma, os educandos deverão ser direcionados para as Unidades Básicas de Saúde (UBS), e serão encaminhados para avaliação Otorrinolaringológica e Fonoaudiológica na rede de atenção à saúde auditiva de sua referência.



## APÊNDICE B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** GENTAMICINA NO NEONATO: EFEITOS PRECOSES E TARDIOS SOBRE A

**Pesquisador:** Miguel Angelo Hyppolito

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 32208620.8.0000.5440

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.188.748

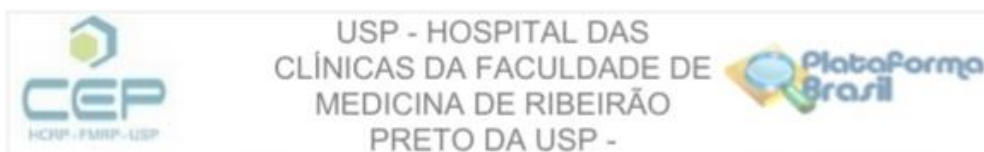
#### Apresentação do Projeto:

Estudo com neonato que tiveram prescrição médica para o uso intravenoso da gentamicina, nascidos entre Janeiro de 2014 a Janeiro de 2020, em uma maternidade de alto risco do interior de São Paulo e que tiveram sua audição avaliada por emissões otoacústicas antes da alta hospitalar, inclusive aqueles que falharam na triagem auditiva neonatal e foram encaminhados para diagnóstico também serão incluídos, identificando e descrevendo os aspectos auditivos relacionados. Para uma segunda etapa as crianças que receberam gentamicina e que não apresentaram nenhum outro risco auditivo neonatal serão contatadas e convidadas a uma avaliação audiológica completa, considerando crianças em idade atual pré-escolar e escolar e crianças em idade de aquisição e desenvolvimento de fala e linguagem.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo principal do presente estudo é investigar se o antibiótico gentamicina compromete a audição precocemente ou tardiamente. Sendo os objetivos específicos: investigar a incidência dos outros fatores de risco auditivo, na população estudada, a saber: A) Histórico familiar de deficiência auditiva; B) Infecções congênitas (Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes, Sífilis); C) Malformações craniofaciais, incluindo microtia/atresia de pavilhão ou meato acústico externo e hidrocefalia; D) Peso ao nascimento inferior a 1500g; E) Hiperbilirrubinemia, com exsanguíneo transfusado; F) Infecções associadas com perda auditiva neurossensorial, como meningite

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900  
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO  
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.188.748

bacteriana, encefalite, varicela e vírus do herpes;G) Anoxia neonatal (apgar 0 a 4 no primeiro minuto e 0 a 6 no quinto minuto) e Encefalopatia Hipoxico Isquemica;H) Ventilação Mecânica;I) Síndromes genéticas associadas a deficiência auditiva;J) UTIN acima de cinco dias;K) Administração de antibióticos ototóxicos por mais de cinco dias;L) Quimioterapia e traumatismo craniano;M) Otitite média recorrente; N) Preocupação dos pais em relação a audição, fala, linguagem, atraso no desenvolvimento e/ ou regressão no desenvolvimento).

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

não existem riscos potenciais. Os exames audiológicos são realizados na rotina da avaliação audiológica e não promovem desconforto ao paciente.

Benefícios:

Verificar se:

a prescrição da gentamicina na população neonatal é segura do ponto de vista do desenvolvimento auditivo. Se o monitoramento audiológico realmente é indicado nesses casos

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Metodologia Proposta:

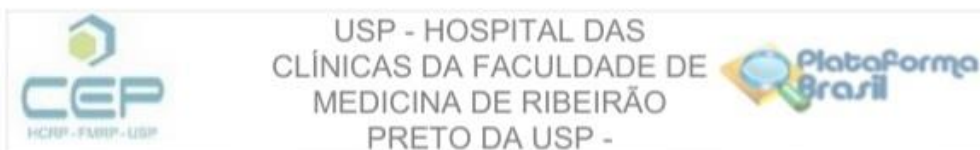
O estudo terá autorização da maternidade para seu desenvolvimento e será apresentado ao CEP em Humanos do HCRP – FMRP-USP, onde será desenvolvido o presente projeto.

Para satisfazer o objetivo principal da pesquisa, inicialmente será realizado um estudo retrospectivo. Todos os neonatos nascidos vivos, inseridos no programa de triagem auditiva neonatal universal, de uma maternidade de alto risco de uma cidade do interior de São Paulo, entre o período de Janeiro de 2014 à Janeiro de 2020, farão parte deste estudo.

Esse total será dividido em grupos, conforme o diagrama abaixo:

1) Neonatos que estiveram expostos a um único indicador de risco auditivo: o uso da gentamicina intravenosa, por 7 dias, para tratamento de infecções neonatais. Deste grupo, se originam dois subgrupos: aqueles que falharam na triagem auditiva neonatal universal e que, portanto, foram encaminhados para avaliação diagnóstica e aqueles que passaram na triagem auditiva neonatal e

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900  
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO  
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.188.748

que receberam alta com a orientação de monitoramento audiológico.

2) Neonatos expostos à gentamicina e outros indicadores de risco para a audição. Deste grupo, se originam dois subgrupos: aqueles expostos à gentamicina e outros indicadores de risco que não drogas ototóxicas e aqueles expostos à gentamicina e outras drogas ototóxicas.

3) Neonatos expostos a outros indicadores de risco para a audição.

A população alvo foi submetida ao exame de Emissões Otoacústicas Transientes, com critério passa/falha. Todos foram avaliados pelo equipamento

Otoport Lite, com calibração para o critério passa em quatro das cinco frequências testadas. As avaliações ocorreram, antes da alta hospitalar, ou seja, durante o tratamento com a gentamicina.

Quando necessário, foi realizado o reteste até no máximo o primeiro mês de vida do neonato. E na presença de falha no teste e reteste, este bebê foi encaminhado para diagnóstico audiológico em um centro de referência em saúde auditiva, de média complexidade, do município.

Será feito um levantamento do índice de normalidade, o índice de falha na triagem auditiva neonatal, porém com diagnóstico audiológico normal e o índice de deficiência auditiva dessa população.

Em um segundo momento, para investigar a ocorrência do efeito tardio da gentamicina, será feito um estudo longitudinal. Onde os pais e/ou

responsáveis por todos os indivíduos expostos à gentamicina ao nascimento, que passaram na triagem auditiva neonatal e que não apresentaram

nenhum outro indicador de risco para a deficiência auditiva serão convidados, por telefone, a responder um questionário que visa o monitoramento

auditivo desses casos, investigando a presença de uma possível manifestação tardia da deficiência auditiva, ocasionada pela gentamicina.

O instrumento utilizado foi adaptado do proposto pelo Ministério da Saúde para a observação do comportamento auditivo e identificação de

educandos com possíveis sinais de alteração auditiva, respeitando a observação de marcos do desenvolvimento (Anexo A). O instrumento original

faz parte do PSE – Programa Saúde na Escola, que elenca doze ações que devem ser desenvolvidas junto à comunidade escolar. Dentre essas

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900  
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO  
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DE RIBEIRÃO  
PRETO DA USP -



Continuação do Parecer: 4.188.748

ações, tem-se a ação "promoção da saúde auditiva e identificação de educandos com possíveis sinais de alteração".

A aplicação de instrumento permite a observação do comportamento auditivo e identificação de educandos com possíveis sinais de alteração

auditiva e está disponível na página do PSE:

[http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/instrumento\\_saude\\_auditiva.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/instrumento_saude_auditiva.pdf). O questionário

elaborado pode ser aplicado pelos profissionais de saúde ou da educação devidamente orientados.

Neste projeto o questionário será aplicado pela fonoaudióloga responsável pela pesquisa.

Em se identificando risco potencial para perda auditiva temporária ou permanente os pais e/ ou responsáveis serão orientados a procurar a Unidade

Básica de Saúde de sua referência para avaliação especializada.

Será solicitado a dispensa da assinatura do TCLE.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Documentos apresentados na versão 2:

- PROJETO\_GENTAMICINA\_2020\_V2.docx;
- AUTORIZACAO\_DADOS\_TELEFONE.pdf;
- RESPOSTA\_PARECERISTA\_CEP.pdf;
- DISPENSA\_TCLE.pdf;
- TCLE\_GENTAMICINA\_V2.pdf

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa versão 2 06/07/20, assim como a solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido\_V2.00\_22062020, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900  
UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO  
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DE RIBEIRÃO  
PRETO DA USP -



Continuação do Parecer: 4.188.748

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1503658.pdf	07/07/2020 08:23:22		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	PROJETO_GENTAMICINA_2020_V2.docx	07/07/2020 08:22:58	ROBERTA GARCIA	Aceito
Investigador				
Outros	RESPOSTA_PARECERISTA_CEP.pdf	03/07/2020 10:52:26	Miguel Angelo Hyppolito	Aceito
Outros	AUTORIZACAO_DADOS_TELEFONE.pdf	03/07/2020 10:36:31	Miguel Angelo Hyppolito	Aceito
Outros	DISPENSA_TCLE.pdf	03/07/2020 10:34:35	Miguel Angelo Hyppolito	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_GENTAMICINA_V2.pdf	03/07/2020 10:31:40	Miguel Angelo Hyppolito	Aceito
Outros	UPC_Gentamicina.pdf	20/05/2020 22:19:00	Miguel Angelo Hyppolito	Aceito
Outros	declaracaocoleta_SMS.pdf	19/05/2020 11:06:54	Miguel Angelo Hyppolito	Aceito
Folha de Rosto	FR_10900.pdf	20/03/2020 14:35:33	Miguel Angelo Hyppolito	Aceito
Declaração de concordância	Manifestacao_Instituicao_Maternidade.pdf	29/01/2020 14:42:55	Miguel Angelo Hyppolito	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIBEIRAO PRETO, 03 de Agosto de 2020

Assinado por:  
**MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA**  
(Coordenador(a))

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900  
UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO  
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br