

Marília Fontenele e Silva Câmara

**EFEITO DE FÁRMACOS OTOTÓXICOS NA AUDIÇÃO
DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo – Escola Paulista de
Medicina, para a obtenção do Título de
Doutor em Ciências

São Paulo
2005

Marília Fontenele e Silva Câmara

**EFEITO DE FÁRMACOS OTOTÓXICOS NA AUDIÇÃO
DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo – Escola Paulista de
Medicina, para a obtenção do Título de
Doutor em Ciências

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Marisa
Frasson de Azevedo.

Co-orientador: Prof. Dr. José Wellington
de Oliveira Lima

São Paulo
2005

Câmara, Marília Fontenele e Silva

Efeito de fármacos ototóxicos na audição de recém-nascidos de alto risco / Marília Fontenele e Silva Câmara. - - São Paulo, 2005. xvii, 177f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Distúrbios da Comunicação Humana: Campo Fonoaudiológico.

Título em inglês: Ototoxic drugs effects in high risk newborn hearing.

1.Ototóxicos. 2. Audição 3. Neonatos

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGIA E
DISTÚRBIOS DA COMUNICAÇÃO HUMANA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DISTÚRBIOS DA COMUNICAÇÃO
HUMANA: CAMPO FONOAUDIOLÓGICO**

Chefe do Departamento de Fonoaudiologia

Prof^a. Dr^a. Liliane Desgualdo Pereira

Professora Adjunta da Disciplina Distúrbios da Audição, do Departamento de Fonoaudiologia

Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Distúrbios da Comunicação Humana: Campo Fonoaudiológico

Prof^a. Dr^a. Brasília Maria Chiari

Professora Titular da Disciplina Distúrbios da Comunicação Humana, do Departamento de Fonoaudiologia

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Marisa Frasson de Azevedo

Professora Adjunta da Disciplina Distúrbios da Audição, do Departamento de Fonoaudiologia

Co-Orientador:

Prof. Dr. José Wellington de Oliveira Lima

Professor Adjunto da Disciplina Epidemiologia, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual do Ceará.

Marília Fontenele e Silva Câmara

**EFEITO DE FÁRMACOS OTOTÓXICOS NA AUDIÇÃO
DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO**

Presidente da banca: Prof. Dr. _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Prof. Dr. _____

Prof. Dr. _____

Prof. Dr. _____

Aprovada em: ____/____/____

À minha família...

Dedico este trabalho

Agradecimentos especiais

À Prof^a. Dr^a. Marisa Frasson de Azevedo, pela sua orientação cuidadosa e competente, sempre disponível, por todos os ensinamentos e incentivos.

À Prof^a. Dr^a. Alda Christina Lopes de Carvalho Borges, por todo o apoio na realização da minha carreira docente e pela imensa ajuda.

Ao Prof. Dr. José Wellington de Oliveira Lima, pela preciosa co-orientação e análise dos resultados da pesquisa.

À Prof^a. Dr^a. Edi Lúcia Sartorato, pela sua disponibilidade e interesse nesta pesquisa, possibilitando a realização de todos os exames genéticos.

À Prof^a. Dr^a. Brasília Maria Chiari, pelo excelente acompanhamento na minha formação.

Ao Magno, Adrisio Neto e Magno Filho, pela compreensão dos momentos de ausência e grande apoio em todas as etapas deste trabalho.

À minha mãe, Zilmar, pela incansável ajuda na coleta de sangue das crianças, na revisão do Português e em todo o andamento da pesquisa.

Ao meu pai, João Wagner, pelo incentivo constante e imenso apoio aos meus estudos, em toda a minha carreira profissional.

A Deus, por me dar saúde e coragem para atingir meus objetivos.

Agradecimentos

À Universidade de Fortaleza, em nome do chanceler Airton José Vidal Queiroz, do reitor Carlos Alberto Batista Mendes de Souza, do vice-reitor de Pesquisa e Pós-Graduação José Antônio Carlos Otaviano David Morano e da diretora do Centro de Ciências da Saúde Fátima Maria Fernandes Veras, por viabilizarem a realização deste trabalho.

Aos dirigentes das maternidades, que autorizaram o encaminhamento das crianças para a pesquisa.

À Dr^a. Maria Willizini Sales Rios, pela grande ajuda no encaminhamento das crianças que fizeram parte do estudo e pelo seu reconhecimento quanto à necessidade da avaliação auditiva.

A todos os neonatologistas e pediatras que colaboraram com a indicação de recém-nascidos de alto risco para o estudo.

Às crianças e suas famílias que, mesmo diante das dificuldades, compareceram a todas as etapas da avaliação auditiva e concordaram em realizar o exame genético.

À Margarida Maria, minha fiel secretária pelo perseverante trabalho de agendamento e organização no atendimento das crianças.

À Célia, Míriam, Sra. Iláilde e Sr. Manoel, por toda a ajuda prestada durante o curso.

A todos os que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Sumário

Dedicatória.....	v
Agradecimentos Especiais.....	vi
Agradecimentos.....	vii
Lista de Quadros.....	x
Lista de Tabelas.....	xi
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	xvi
Resumo.....	xvii
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	5
3 MÉTODOS.....	55
3.1 Delineamento do Estudo.....	55
3.2 Seleção da Amostra.....	55
3.3 Caracterização da Amostra.....	56
3.4 Etapas do Estudo.....	57
3.5 Coleta de Dados.....	57
3.6 Avaliação Auditiva.....	59
3.6.1 Emissões Otoacústicas - Produto de Distorção- EOAPDs.....	59
3.6.2 Timpanometria.....	62
3.6.3 Pesquisa do Reflexo Cócleo-Palpebral.....	63
3.6.4 Emissões Otoacústicas Transientes- EOATs.....	63
3.6.5 Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico - PEATE.....	65
3.6.6 Audiometria com Reforço Visual - ARV.....	67
3.6.7 Nível de Detecção de Voz - NDV.....	69
3.6.8 Encaminhamentos.....	70

3.7	Estudo Genético	71
3.7.1	Análise Molecular do Gene GJB2	71
3.7.1.1	Extração de DNA.....	71
3.7.1.2	Amplificação do gene GJB2.....	71
3.7.1.3	Sequenciamento	71
3.7.2	Análise Molecular do DNA Mitocondrial	72
3.8	Ética.....	72
3.8.1	Consentimento do Paciente	72
3.8.2	Comitês de Ética	72
3.8.3	Informações Confidenciais	73
3.9	Processamento e Análise dos Dados	73
4	RESULTADOS	76
5	DISCUSSÃO	125
6	CONCLUSÕES	142
7	ANEXOS	143
7.1	Instrumento de Coleta de Dados	144
7.2	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	159
7.3	Aceite do Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo	164
7.4	Aceite do Comitê de Ética da Universidade de Fortaleza	166
8	REFERÊNCIAS	168

Abstract

Bibliografia Consultada

Lista de quadros

Quadro 1	Distribuição da população em relação ao gênero	56
Quadro 2	Parâmetros para realização do teste EOAPDs	60
Quadro 3	Configuração do equipamento GSI 60 para realização do teste EOAPDs.....	61
Quadro 4	Critérios clínicos de análise de respostas das EOAPDs	61
Quadro 5	Parâmetros para realização da timpanometria.....	62
Quadro 6	Critérios de normalidade da timpanometria.....	62
Quadro 7	Parâmetros para a realização do teste EOATs	64
Quadro 8	Critérios passa/falha do teste EOATs.....	64
Quadro 9	Parâmetros para a realização do teste PEATE	65
Quadro 10	Critérios passa/falha do teste PEATE	66
Quadro 11	Parâmetros para realização do teste ARV	67
Quadro 12	Critérios passa/falha do teste ARV.....	68
Quadro 13	Parâmetros para a realização do teste NDV	69
Quadro 14	Critérios passa/falha do teste NDV	69

Lista de tabelas

Tabela 1	Antecedentes familiares e gestacionais de uma amostra de recém-nascidos de alto risco incluídos num estudo do efeito de fármacos ototóxicos na audição, em Fortaleza, Ceará 78
Tabela 2	Prevalência de PASN numa amostra de recém-nascidos de alto risco internados em UTIN em Fortaleza, Ceará, em relação à variável gênero..... 79
Tabela 3	Prevalência de PASN numa amostra de recém-nascidos de alto risco internados em UTIN, em relação às condições ao nascimento 80
Tabela 4	Prevalência de PASN, segundo a forma de administração de oxigênio, numa amostra de recém-nascidos de alto risco internados em UTIN, em Fortaleza, Ceará 81

Tabela 5	Prevalência de PASN, segundo a ocorrência de doenças infecciosas, numa amostra de recém-nascidos de alto risco internados em UTIN, em Fortaleza, Ceará	
	
	82	
Tabela 6	Prevalência de PASN, segundo doenças intercorrentes, numa amostra de recém-nascidos de alto risco internados em UTIN, em Fortaleza, Ceará	
	
	83	
Tabela 7	Ocorrência de PASN numa amostra de recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento pelos aminoglicosídeos, em Fortaleza, Ceará	
	
	85	
Tabela 8	Ocorrência de PASN numa amostra de recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento por penicilinas, em Fortaleza,	Ceará
	86	
Tabela 9	Ocorrência de PASN numa amostra de recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento por cefalosporinas, em Fortaleza,	Ceará
	87	
Tabela 10	Ocorrência de PASN numa amostra de recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento por diuréticos, em Fortaleza, Ceará.....	
	88	
Tabela 11	Ocorrência de PASN numa amostra de recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento por antifúngicos,	

em Fortaleza, Ceará
89

Tabela 12 Ocorrência de PASN numa amostra de recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento por broncodilatador, em Fortaleza, Ceará
89

Tabela 13 Ocorrência de PASN numa amostra de recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento por sedativos, em Fortaleza, Ceará
90

Tabela 14 Ocorrência de PASN numa amostra de recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento por corticosteróide, em Fortaleza, Ceará
91

Tabela 15 Ocorrência de PASN numa amostra de recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento por carbapenêmico, em Fortaleza, Ceará
92

Tabela 16 Ocorrência de PASN numa amostra de recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento pela vancomicina, em Fortaleza, Ceará
93

Tabela 17 *Odds ratio* ajustada da associação entre o uso de gentamicina e a ocorrência de PASN em recém-nascidos de alto risco, em UTIN de Fortaleza, Ceará
95

Tabela 18	<i>Odds ratio</i> ajustada da associação entre o uso de amicacina e a ocorrência de PASN em recém-nascidos de alto risco, em UTIN de Fortaleza, Ceará	96
Tabela 19	<i>Odds ratio</i> ajustada da associação entre o uso de oxacilina e a ocorrência de PASN em recém-nascidos de alto risco, em UTIN de Fortaleza, Ceará	97
Tabela 20	<i>Odds ratio</i> ajustada da associação entre o uso de cefotaxima e a ocorrência de PASN em recém-nascidos de alto risco, em UTIN de Fortaleza, Ceará	98
Tabela 21	<i>Odds ratio</i> ajustada da associação entre o uso de ceftazidima e a ocorrência de PASN em recém-nascidos de alto risco, em UTIN de Fortaleza, Ceará	99
Tabela 22	<i>Odds ratio</i> ajustada da associação entre o uso de furosemida e a ocorrência de PASN em recém-nascidos de alto risco, em UTIN de Fortaleza, Ceará.....	100
Tabela 23	<i>Odds ratio</i> ajustada da associação entre o uso de fentamina e a ocorrência de PASN em recém-nascidos de alto risco, em UTIN de Fortaleza, Ceará.....	101
Tabela 24	<i>Odds ratio</i> ajustada da associação entre o uso de	

dexametazona e a ocorrência de PASN em recém-nascidos de alto risco, em UTIN de Fortaleza, Ceará.....102

Tabela 25 *Odds ratio* ajustada da associação entre o uso de imipenem e a ocorrência de PASN em recém-nascidos de alto risco, em UTIN de Fortaleza, Ceará
103

Tabela 26 *Odds ratio* ajustada da associação entre o uso de vancomicina e a ocorrência de PASN em recém-nascidos de alto risco, em UTIN de Fortaleza, Ceará
104

Tabela 27 Uso simultâneo de dois fármacos associados à ocorrência de PASN em recém-nascidos de alto risco, em UTIN de Fortaleza, Ceará
106

Tabela 28 Ocorrência de PASN numa amostra de recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento pela amicacina e pela cefotaxima, em Fortaleza, Ceará
111

Tabela 29 Ocorrência de PASN numa amostra de recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento pela amicacina e pela furosemida, em Fortaleza, Ceará
.....1
12

Tabela 30 Ocorrência de PASN numa amostra de recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento pela cefotaxima e

	pela furosemida, em Fortaleza, Ceará	
113		
Tabela 31	Ocorrência de PASN numa amostra de recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento pela ceftazidima e pela furosemida, em Fortaleza, Ceará	
114		
Tabela 32	Ocorrência de PASN numa amostra de recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento pela ceftazidima e pela dexametazona, em Fortaleza, Ceará	
115		
Tabela 33	Ocorrência de PASN numa amostra de recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento pela ceftazidima e pela vancomicina, em Fortaleza, Ceará	
116		
Tabela 34	Ocorrência de PASN numa amostra de recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento pela dexametazona e pela vancomicina, em Fortaleza, Ceará	
117		
Tabela 35	Ocorrência de PASN numa amostra de recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento pela gentamicina e pela penicilina, em Fortaleza, Ceará	
118		
Tabela 36	Ocorrência de PASN numa amostra de recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento pela gentamicina e pela furosemida, em Fortaleza, Ceará	
119		

Tabela 37	Ocorrência de PASN numa amostra de recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento pela penicilina e pela furosemida, em Fortaleza, Ceará	120
Tabela 38	Associação não ajustada e ajustada entre o uso de dois fármacos associados e a ocorrência de PASN numa amostra de recém-nascidos de alto risco, em Fortaleza, Ceará1 22
Tabela 39	Frequência das mutações e genéticas numa amostra de recém-nascidos de alto risco, em Fortaleza, Ceará	124

Lista de abreviaturas e símbolos

AIG	Adequada para a Idade Gestacional
ARV	Audiometria com Reforço Visual
BP	Baixo Peso
CCEs	Células Ciliadas Externas
dB	Decibel
dBNA	Decibel Nível de Audição
dBNPS	Decibel Nível de Pressão Sonora
DMH	Doença da Membrana Hialina
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
EOAPDs	Emissões Otoacústicas – Produto de Distorção

EOAs	Emissões Otoacústicas
EOATs	Emissões Otoacústicas Transientes
GCC	Gangliosídeos Corticais Cerebrais
GIG	Grande para a Idade Gestacional
Hz	Hertz
JCIH	Joint Committee on Infant Hearing
KHz	Quilohertz
MBP	Muito Baixo Peso
MEAC	Maternidade Escola Assis Chateaubriand
NAMI	Núcleo de Atenção Médica Integrada
NDV	Nível de Detecção de Voz
OMS	Organização Mundial de Saúde
Or	<i>Odds Ratio</i>
ORL	Otorrinolaringologia
PASN	Perda Auditiva Sensorioneural
PD	Produto de Distorção
PEATE	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
PIG	Pequeno para a Idade Gestacional
RCP	Reação em Cadeia da Polimerase
RSR	Relação Sinal Ruído
SDR	Síndrome do Desconforto Respiratório
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
TORCH	Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes
UNIFOR	Universidade de Fortaleza
USPSTF	<i>United States Preventive Service Task Force</i>
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
VPP	Valor Preditivo Positivo

Resumo

Objetivos: Calcular a prevalência da perda auditiva sensorioneural em recém-nascidos de alto risco; verificar se existe associação causal entre o uso de fármacos ototóxicos em neonatos de alto risco e a perda auditiva sensorioneural; identificar demais fatores que se associam à perda auditiva sensorioneural em neonatos de alto risco; estabelecer a frequência de mutações genéticas relacionadas à perda auditiva sensorioneural em recém-nascidos de alto risco. **Métodos:** A pesquisa realizada foi analítica etiológica retrospectiva, do tipo caso-controle, aninhado em estudo de coorte, realizada em 250 recém-nascidos de alto risco prematuros com permanência mínima de 48 horas em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, perfazendo um total de 29 casos e 221 controles. Na primeira etapa do estudo, após a alta hospitalar, foi realizada coleta de dados dos prontuários e, com os responsáveis, triagem auditiva por emissões otoacústicas-produto

de distorção, timpanometria e pesquisa do reflexo cócleo-palpebral. Na segunda, três meses após a alta hospitalar, foi realizada nova coleta de dados, a respeito das intercorrências neste período, triagem auditiva por emissões otoacústicas-produto de distorção, timpanometria e pesquisa do reflexo cócleo-palpebral; e na terceira etapa, seis meses após a alta, foi realizada nova coleta de dados, quanto às intercorrências neste período, emissões otoacústicas-produto de distorção, timpanometria, pesquisa do reflexo cócleo-palpebral e audiometria com reforço visual. Nos casos com suspeita de perda auditiva, foi realizado também o potencial evocado auditivo de tronco encefálico e emissões otoacústicas transientes. Para a correta análise dos resultados da pesquisa e descartar a possibilidade de a perda auditiva ser de origem genética não sindrômica ou das crianças serem portadoras de suscetibilidade genética para aminoglicosídeos, foi realizado exame genético para as mutações 35delG e mitocondriais A1555G e A7445G em todas as crianças. **Resultados:** Foram analisadas as variáveis independentes relacionadas à perda auditiva sensorineural; associação entre o uso de fármacos e a ocorrência desta perda; análise do uso de cada fármaco isolado e a ocorrência de perda auditiva sensorineural; análise das combinações de dois fármacos; comparação da prevalência de perda auditiva sensorineural entre recém-nascidos que fizeram uso de dois fármacos juntos e a prevalência entre aqueles que fizeram uso de um ou do outro ou de nenhum dos dois fármacos da combinação; e estimativa, por meio de regressão logística, da associação não ajustada e ajustada entre o uso de dois fármacos juntos e a ocorrência de perda auditiva sensorineural; e frequência das mutações genéticas 35 delG, e mutações mitocondriais A1555G e A7445G. **Conclusões:** A prevalência da perda auditiva sensorineural nos neonatos de alto risco foi de 11,6%; houve associação causal entre a perda auditiva sensorineural em neonatos de alto risco e os fármacos ototóxicos administrados em conjunto: amicacina e cefotaxima (*OR* 5,35), cefotaxima e furosemida (*OR* 7,02), ceftazidima e furosemida (*OR* 12,17), ceftazidima e vancomicina (*OR* 9,12); existem dois fatores fortemente associados à perda auditiva sensorineural, o uso de assistência ventilatória por meio de máscara e septicemia; e a frequência das alterações genéticas foi de 0,8% da mutação 35delG em heterozigose e de 0% das mutações mitocondriais A1555G e A7445G.

1 INTRODUÇÃO

Em 1995, quando a população mundial era de 5.479 milhões, a Assembléia Mundial de Saúde estimou que havia 120 milhões de pessoas com deficiência de audição. A incidência global, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), é de 2,2%. Nas Américas, segundo a OMS, a deficiência auditiva se apresenta em 15% da população mundial (Mencher, 2000).

No Brasil, o maior país da América do Sul, com 164 milhões de habitantes, 1,5% são deficientes auditivos. A causa mais comum desta deficiência em crianças é desconhecida e em segundo lugar está a rubéola (Russo, 2000).

A perda auditiva, quando é bilateral e permanente, estima-se que esteja presente em 1,2 a 5,7 de cada 1000 nascidos vivos (Mauk, Behrens, 1993; Parving, 1993; Northern, Hayes, 1994).

De acordo com a Academia Americana de Pediatria, 1999, a deficiência auditiva é uma das anormalidades mais comuns presentes ao nascimento. De dois a quatro em cada 100 recém-nascidos que permanecem em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN), e de um a três em cada 1.000 das enfermarias, apresentam significativa perda auditiva (Erenberg et al, 1999).

As conseqüências mais comuns nesta condição são significantes retardo no desenvolvimento da linguagem e nas realizações acadêmicas. A detecção e intervenção oportuna em crianças com perda auditiva são fundamentais para o desenvolvimento da comunicação, cognição, relacionamento, sociabilidade, emotividade, aprendizagem e, futuramente, para oportunidades vocacionais (Karchmer, Allen, 1999).

Os benefícios do diagnóstico e da intervenção oportuna em crianças com perda auditiva são comprovados, quando o processo de intervenção é iniciado antes dos seis meses de idade, mesmo nos casos de perda auditiva profunda. Quando assim acontece, aos cinco anos pode-se observar desenvolvimento de linguagem adequado às capacidades cognitivas (Yoshinaga-Itano et al, 1998).

No Estado do Ceará não existe estudo epidemiológico de incidência relacionado à deficiência auditiva na população em geral ou entre os recém-nascidos.

Ao longo de 13 anos, constatou-se no Núcleo de Atenção Médica Integrada (NAMI), da Universidade de Fortaleza (Unifor), que há redução na idade de identificação da perda auditiva em crianças, atualmente em torno de 36 meses, porém a intervenção se faz em 12% dos casos após um ano do diagnóstico, em 42% dos casos entre dois e três anos após o diagnóstico, 25% entre quatro e seis anos, 16% entre sete e nove anos, e 5% só iniciam a reabilitação 13 a 15 anos após o diagnóstico (Sena, 2000).

Em pesquisa realizada sobre audição de recém-nascidos de alto risco, nascidas em uma maternidade de referência do Estado do Ceará – Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), foram investigados 600 casos, por meio de um estudo prospectivo, onde foram constatados 5% de crianças com perda auditiva sensorineural e 4,5% de crianças com perda auditiva condutiva. Foram também coletadas informações da história familiar, história obstétrica e

exame físico. Das 20 crianças com perda auditiva sensorineural, 85% tinham feito uso de aminoglicosídeos, sendo que, na casuística total, 60% usaram estes fármacos. Este fato é extremamente preocupante, considerando que estudos demonstram que este fármaco ocasiona lesões cocleares irreversíveis do tipo sensorial nas duas orelhas e de diversos graus, podendo manifestar-se de forma simétrica ou assimétrica (Câmara, 1999).

Em função desta problemática, estudar a relação etiológica da perda auditiva sensorial em crianças de alto risco usuárias de substâncias ototóxicas, auxiliaria na conduta terapêutica.

Estes fármacos, principalmente a gentamicina e a amicacina, são amplamente utilizados para tratamento de infecções em recém-nascidos, com objetivo terapêutico e profilático, proporcionando um decréscimo na mortalidade perinatal, resultado do incremento nos cuidados neonatais, aumentando a sobrevivência de crianças nascidas com baixo peso e muito baixo peso, porém aumentando a possibilidade de seqüelas, entre as quais a auditiva.

O tempo de utilização do fármaco, sua forma de administração e dosagem, apresentam influência na instalação do efeito lesivo (perda auditiva sensorineural), sendo que, quanto maior a dosagem, o tempo de utilização e quanto mais rápida a ação do medicamento, maiores as chances da instalação da perda auditiva.

Além da ação de antibióticos, diuréticos e outros fármacos, há muitos fatores de risco associados ao desenvolvimento da perda auditiva em neonatos, como a infecção neonatal, meningite neonatal, hiperbilirrubinemia, asfixia, assistência ventilatória, exposição a ruído e hereditariedade, entre muitos outros.

Os fatores genéticos são responsáveis por mais de 50% de todas as causas de perdas auditivas na infância. Quando há origem genética e sinais clínicos adicionais, são consideradas perdas auditivas sindrômicas, perfazendo 30% dos casos. Em pacientes que não apresentam anormalidades associadas à surdez, são perdas auditivas não sindrômicas, que representam 70% dos casos de origem genética (Cryns, Camp, 2004). O gene GJB2, que codifica a proteína conexina 26, foi o primeiro gene nuclear relacionado à surdez não sindrômica e está envolvido em 80% dos casos (Sartorato, Guerra, 2002).

A instalação da perda auditiva após o uso de aminoglicosídeos pode estar relacionada a suscetibilidade genética. No ano de 1993, foi descoberta

uma mutação mitocondrial no gene 12S (RNA rRNA), na posição 1555, identificado como causa da indução da perda auditiva, que pode se instalar posterior e progressivamente (Casano et al, 1999).

1.1 Objetivos

1. calcular a prevalência da perda auditiva sensorineural em recém-nascidos de alto risco;
2. verificar se existe associação causal entre o uso de fármacos ototóxicos em neonatos de alto risco e a perda auditiva sensorineural;

3. identificar demais fatores que se associam à perda auditiva sensorineural em neonatos de alto risco; e
4. estabelecer a frequência de mutações genéticas relacionadas à perda auditiva sensorineural em recém-nascidos de alto risco.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Buscando

fundamentação teórica sobre a audição de recém-nascidos de alto risco e as causas da perda auditiva nestas crianças, destacam-se estudos sobre métodos de avaliação mais indicados para o diagnóstico dos comprometimentos auditivos nestes

sujeitos, revela-se a multi-causalidade da perda auditiva e destacam-se estudos de mutações genéticas compondo o grupo das etiologias.

O apanhado literário contido neste capítulo está dividido em três etapas: a primeira é denominada estudos da avaliação da audição de neonatos; a segunda, estudos do efeito de fármacos ototóxicos na audição; e a terceira são os estudos das mutações genéticas não sindrômicas como causa da perda auditiva.

ESTUDOS DA AVALIAÇÃO DA AUDIÇÃO DE NEONATOS

Froding (1959) discutiu importante questão, por longo período no passado, quanto à audição dos recém-nascidos. Alguns autores supunham que as crianças nasciam surdas, enquanto outros acreditavam que elas podiam ouvir a partir do primeiro dia de vida e foi demonstrado que um som forte, próximo ao ouvido da criança, desencadeava o reflexo cócleo-palpebral.

Downs, Sterritt (1967) descreveram um dos primeiros programas de avaliação auditiva em recém-nascidos, realizado num período de dez meses, em seis hospitais de Denver, Estados Unidos da América. As técnicas utilizadas foram desenvolvidas na Universidade de Medicina do Colorado, com o objetivo principal de

identificar recém-nascidos com perda auditiva congênita de graus que variassem de 65 a 100 decibel nível de audição (dBNA). Estes autores afirmaram que, em muitos casos, a perda auditiva somente foi identificada dos dois aos cinco anos de idade, quando já foi perdido um tempo valioso para a reabilitação educacional. Outro achado importante do estudo foi a estimativa de que 30% a 40% das perdas auditivas sensorineurais são de causas não esclarecidas.

Solomon (1979) pesquisou a prevalência da perda auditiva em crianças nascidas com muito baixo peso. O peso médio de crianças com perda auditiva sensorineural foi de 981g e das crianças sem perda auditiva de 1.718g. Foram acompanhadas 273 crianças de peso igual ou inferior a 1.500g, admitidas à Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal (UTIN) de um hospital-escola, entre 1966 a 1972. Das 132 (48%) crianças que sobreviveram, 129 (98%) foram acompanhadas por um período de cinco anos, e seis (5%) crianças não compareceram às consultas de seguimento. O limiar auditivo foi relatado em 111 das 129 crianças. No grupo das 111 crianças, uma apresentou perda auditiva condutiva congênita, 21 (19%) apresentaram otite média exsudativa, com perda auditiva de 26 dB, e 10 (9%) acusaram perda auditiva sensorineural. Nos dois grupos da população em estudo, 10 crianças com perda auditiva sensorineural e 101 crianças com audição normal, não foi observada diferença estatisticamente significativa, quanto aos aspectos neonatais de peso médio ao nascimento, idade gestacional ao nascimento, APGAR e tempo de permanência na incubadora. Quanto a doenças no período neonatal e tratamento com drogas ototóxicas, observou-se diferença estatisticamente significativa. A prevalência da perda auditiva sensorineural foi de 9% (10 crianças), no grupo de 111 crianças com peso ao nascimento igual ou menor que 1.500 gramas.

Paparella et al (1989) relataram a identificação de causas específicas da perda auditiva em crianças como facilitadora nas condutas, acreditando que, quando a etiologia é definida, a família sente-se aliviada. Acreditam que em muitas desordens associadas à perda auditiva, outros órgãos e sistemas estão envolvidos, e freqüentemente fatores hereditários encontram-se associados.

Baart (1991) descreveu que, em 1960, na Holanda, as perdas auditivas severas a profundas eram identificadas em idade escolar. Nos anos 1980, o diagnóstico das perdas condutivas foi também foi situado como objetivo da

triagem. A quantidade de nascimentos na Holanda é de 150.000, 86% das crianças são triadas auditivamente e 7% falham na triagem.

Hirsch (1991) estudou 47 crianças difíceis de testar, com suspeita de perda auditiva, dividindo-as em dois grupos: grupo A, contendo 23 crianças com desenvolvimento lento, e no grupo B com 24 crianças com retardo mental (17 com problemas cerebrais, três com aberração cromossômica trissomia e quatro sofriam de comprometimento visual severo). Foram realizados o potencial evocado auditivo de tronco endefálico (PEATE) e o teste comportamental audiometria com reforço visual (ARV), até os 10 anos de idade. Os tipos de estímulos utilizados no ARV foram tom puro, tom em frequência modulada ou *narrow band*, por meio de auto-falantes. Os limiares obtidos no PEATE nunca foram melhores do que os obtidos no teste comportamental.

Kemp, Ryan (1991) relataram que o aparecimento das emissões proporcionou a triagem neonatal em maternidades.

Há indicação imprescindível das emissões otoacústicas (EOAs) em neonatos de alto risco e, quando as emissões são utilizadas em condições não adequadas, observa-se uma incidência alta de falso-positivo (10%). O meato acústico externo do neonato apresenta problemas especiais, pois é muito pequeno em tamanho, diâmetro e volume. Possivelmente a orelha aparenta estar bem adaptada, mas o meato acústico pode ficar fechado internamente.

Ruben (1991) ressaltou que existem crianças no mundo industrial que têm deficiências lingüísticas e subseqüentemente desvantagens econômicas e sociais pelo fato de não terem sido identificadas na época ideal para o desenvolvimento de linguagem. As perdas auditivas entre 80 e 40dBNA têm diagnóstico com 5,3 anos de idade. As perdas auditivas entre 39 e 15dBNA têm diagnóstico com 7,5 anos de idade.

Ainda Ruben (1991), em outra pesquisa, destaca a importância do diagnóstico precoce da perda auditiva e intervenção em diminuir seu impacto na linguagem, fala e desenvolvimento da criança.

Em Copenhague, no período de 1970 a 1975, a média de idade de diagnóstico da perda auditiva era de 38 meses. De 1980 a 1985, o diagnóstico era feito em média aos 17 meses de idade. As crianças com perdas severas ou profundas eram identificadas mais precocemente e a prevalência encontrada foi de 1 a 1,3 para cada 1000 nascidos vivos.

Em 57% dos casos de perda auditiva, os pais eram os primeiros a notar.

Uziel, Piron (1991) estudaram as EOAs em neonatos, realizadas entre dois dias até dois meses de vida. No grupo I, 55 neonatos a termo com idade gestacional de média de 39 semanas e peso maior que 2800 gramas foram incluídos e no grupo II 40 neonatos considerados de alto risco para perda auditiva, média de peso de 2.400 gramas, e idade gestacional de 34 semanas. As EOAs foram realizadas com idade pós concepcional de 39 semanas; nas crianças do grupo I, 97% passaram nas emissões e nas crianças do grupo II foram encontrados 21.2% de falha nas emissões.

Watkin et al (1991) avaliaram um programa de triagem auditiva em neonatos, introduzido em 1987, no Distrito de Waltham Forest, ao leste de Londres, cuja população é de 250.000 habitantes. Esta avaliação teve como objetivo conhecer o número de crianças com perda auditiva, identificadas pelo programa, seu custo e seus efeitos, de uma coorte nascida entre janeiro de 1987 e dezembro de 1989. O objetivo foi identificar perdas auditivas severas ou moderadas e bilaterais. Todas as crianças foram reavaliadas aos sete meses por meio de teste de distração, otoscopia e imitanciometria. As crianças que não passaram na triagem, resultado do PEATE maior que 40dBNA, foram avaliadas audiologicamente, quatro a seis semanas após, mediante imitanciometria e otoscopia. Quando ficou confirmada perda auditiva moderada ou severa, a criança foi imediatamente encaminhada para a reabilitação. Na análise retrospectiva da população do Distrito em estudo, durante 16 anos, constatou-se que o teste de distração, realizado pelos visitantes de saúde, diagnosticou 90% das perdas auditivas moderadas e severas .

Os mesmos autores relataram que, durante período de três anos do estudo, 12.186 bebês que nasceram na maternidade do Hospital Whipps Cross, 398 entraram no acompanhamento audiológico, porém 76 destes não apresentaram fatores de risco para perda auditiva. Os 322 bebês do grupo que apresentaram estes

fatores de risco tinham idade gestacional média de 35 semanas e realizaram a testagem inicial com seis semanas de vida. Dos 322 bebês testados, apenas 47 (15%) falharam no PEATE e 12 (4%) dos 322 foram diagnosticados com perda auditiva permanente bilateral moderada ou severa, no melhor ouvido. Dos 275 que passaram na testagem do PEATE, nenhum apresentou perda auditiva, confirmando a sensibilidade do PEATE em 100%.

A incidência de perda auditiva nas 322 crianças, relacionada aos diferentes fatores de risco, demonstrou que 27 (8,4%) apresentaram história de perda auditiva na família, 35 (10,8%) apresentaram malformação congênita, nenhuma apresentou infecção congênita, 259 (80,4%) tiveram patologia perinatal e uma teve patologia pós-natal. Das 27, duas mostraram perda auditiva; das 35, quatro apresentaram perda auditiva, das 259, seis apresentaram perda auditiva e a criança que teve patologia neonatal não apresentou, todavia, perda auditiva.

Smith (1992) realizou análise de vários fatores de alto risco para perda auditiva em 1240 indivíduos de uma unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN), que realizaram PEATE. Aplicaram testes estatísticos e os resultados mostraram que os registros dos fatores de alto risco não tinham peso igual e que a triagem universal foi preferível e apresentou maior funcionalidade.

Kile (1993) estabeleceu a frequência das diversas causas da perda auditiva em crianças e ressaltou que estas, se modificaram nos últimos 30 anos e provavelmente continuarão se modificando em função das triagens auditivas se tornarem viáveis para todas as crianças, devendo-se desenvolver maneiras de prevenção. A maior vitória da prevenção da perda auditiva em crianças encontra-se na área das doenças infecciosas. A rubéola congênita desapareceu dos Estados Unidos da América após a realização da imunização e os casos de perda auditiva ocasionados por seqüela de meningite bacteriana diminuíram enormemente após a administração da vacina *Haemophilus influenzae* B. Estes avanços resultaram no destaque de etiologias hereditárias, permanência em UTIN e citomegalovírus.

Segundo Smurzynski (1994), crianças com idade de 45 a 52 semanas apresentam amplitude das Emissões Otoacústicas-Produto de Distorção (EOAPDs) maior que crianças da UTIN com idade de 33 a 45 semanas. As frequências sonoras de 2,8 a 4 quilohertz (KHz) tiveram crescimento de 77% a 85% e as frequências de 1,4 a 5,6KHz apresentaram crescimento de 50%.

Mahoney, Kemp (1995) relataram a possibilidade da condição de orelha média influenciar nas respostas das emissões otoacústicas (EOAs).

Em estudo das EOAPDs, realizado por Popelka et al (1995), em 19 recém-nascidos, verificaram que as repostas estão presentes em audição normal, em intensidades de estímulo evocador de até 30 decibel nível de pressão sonora (dBNPS), considerando a intensidade do ruído em torno de -30dBNPS.

Na Alemanha, Stika et al (1995) avaliaram a audição de 994 recém-nascidos por meio de Emissões Otoacústicas Transitórias (EOATs), obtendo 4,30% de ausência das EOATs em crianças sem risco e 11,80% de ausência das EOATs nas crianças com risco para perda auditiva.

Van Zanten et al (1995), para avaliar as respostas das EOAs em neonatos com diferentes idades gestacionais, dividiram dois grupos, um de baixo peso e outro de baixo peso extremo. A medida das EOAs foi realizada entre 30 e 68 semanas pós-concepcional, evidenciando-se crescimento da intensidade das repostas em 10 dBNPS entre 31 e 42 semanas. Não há evidências de crescimento de repostas especificamente para frequências baixas ou altas.

Chapchap (1996) constatou prevalência de perda auditiva sensorioneural em neonatos com permanência em UTIN e que tinham indicador de risco, de 4,4% e para os que não tinham indicador de risco, de 1,1%.

Costa, Costa Filho (1998) estudaram as latências absolutas no PEATE em recém-nascidos pré-termo. Para a realização deste exame, foi utilizado o aparelho BERAModul, da marca Hortmann Neuro-otometrie. Foram utilizados fones de ouvido Beyerdynamic DT 48 da Hortmann. O eletrodo ativo foi colocado sobre a frente, o de referência sobre a mastóide do lado testado e o terra na mastóide oposta e foi realizado em cabina acústica.

Os resultados encontrados para 80dBNA foram, onda I, com latência absoluta de 2,22 ms, III, de 4,42 e V, de 6,60ms. Não foi encontrada diferença significativa entre orelhas, entre sexos ou peso das crianças avaliadas.

Ochi et al (1998) compararam dois exames, EOAPDs e PEATE, em 36 neonatos no mesmo dia. A definição de audição normal para EOAPDs foi a relação sinal ruído maior ou igual a 4 em 6 frequências f2 (1416 a 7959 Hz) e para o PEATE o limiar pela obtenção da onda V em valores menores ou iguais a 45dBNA. Como conclusão foi indicada a EOAPDs para realização em UTIN por ser um procedimento simples e apresentar resultados semelhantes ao do PEATE, diferindo apenas em 6%.

Naarden, Decouflé (1999) realizaram estudo do tipo coorte em casuística formada por crianças pré-termo entre 20 a 36 semanas de gestação, crianças a termo entre 37 a 44 semanas de gestação, no total 169 crianças, com peso variando entre 840 e 4625 g, destas 10,1% tinham muito baixo peso (MBP, menor que 1500g) e 15,4% tinham baixo peso (BP, menor que 2500g). Nestes grupos foram realizadas audiometrias nas idades de 3 a 10 anos. Os tipos de perda auditiva foram caracterizados em: condutivo, misto, sensorineural e desconhecido; os graus de perda foram moderado, severo e profundo no ouvido melhor.

Foram analisadas variáveis independentes, além do peso, raça, sexo e idade gestacional.

A prevalência da surdez nas crianças com MBP foi de 51,0 para cada 10.000 crianças; das com BP foi de 12,7 para cada 10.000; e nas crianças com peso ao nascimento igual ou maior a 2.500 gramas foi de 3,7 a 6.6 para cada 10.000. O risco relativo nas de MBP foi de 13,9 e nas com BP foi de 3,5. Nas crianças com peso ao nascimento maior ou igual a 2.500 gramas, o risco relativo foi de 1,0 a 1,8.

Eden et al (2000) selecionaram 564 crianças, identificando-se os fatores de risco para perda auditiva sensorineural de acordo com os critérios da *American Association of Speech and Hearing* (ASHA,1991).

Estas crianças foram avaliadas por meio do PEATE, determinando o grau e tipo de perda auditiva. Foram identificadas 86 crianças com risco de perda auditiva sensorineural e 17% apresentaram anormalidades no exame auditivo.

Gorga et al (2000) enfocam as EOAPDs na população de neonatos. Fatores idade, frequência, intensidade, em crianças da UTIN, sem risco de perda auditiva nascidos a termo e com risco para perda auditiva nascidos a

termo. As EOAPDs foram realizadas utilizando os tons primários com f2 em 1,0, 1,5, 2,0, 3,0 e 4,0KHz. A razão f2/f1 foi 1,22, intensidade L1 e L2 foi 75/75 e também realizado com as intensidades 65/50.

Para a intensidade 75/75, houve 1,8% de resultados inaceitáveis, nesta intensidade as respostas são mais amplas. Para 65/50, houve 2,6% de resultados inaceitáveis.

Martín et al (2000) desenvolveram pesquisa em um hospital da Espanha, avaliando crianças com risco para surdez. Os exames realizados foram timpanometria e PEATE.

Em 122 casos avaliados, 17 casos (14%) tinham perda auditiva sensorineural de severa a profunda. Apenas em 50% dos casos a surdez estava associada a fatores de risco presentes ao nascimento.

Valkama et al (2000) objetivaram estabelecer que métodos de avaliação, PEATE, EOATs ou audiometria com reforço visual (ARV), seria mais efetivo para o diagnóstico da perda auditiva em neonatos de alto risco.

Foi estudada uma coorte, com 48 neonatos pré-termo, nascidos com menos de 34 semanas de gestação e com peso ao nascimento em torno de 1500g e 3 casos com peso entre 1645 e 1800g, perfazendo um total de 51 casos. Como controle, foram selecionadas 52 crianças nascidas a termo sem história de fatores de risco para perda auditiva. A avaliação auditiva foi realizada na idade pós-concepcional a termo nas crianças pré-termo e três dias após o nascimento nas crianças a termo. Além da avaliação auditiva, as crianças foram avaliadas neurologicamente e sob o aspecto de seu desenvolvimento global e de linguagem, obtendo-se o coeficiente Griffiths. A definição da habilidade auditiva alterada foi baseada em ausência de resposta no PEATE em 60 a 105 dBNA e ausência de resposta no ARV. A definição da habilidade auditiva normal foi baseada em testes de audição com resultado normal e desenvolvimento de fala normal.

Das 51 crianças pré-termo, sete (13,7%) falharam bilateralmente e três (5,9%) unilateralmente no PEATE, das 21 crianças a termo testadas, todas passaram no PEATE. Das 44 pré-termo que fizeram EOATs, nove tiveram falha bilateral e nove tiveram falha unilateral. Das 52 crianças a termo, apenas duas

falharam unilateralmente. No ARV, quatro crianças pré-termo falharam e todas a termo passaram.

Seis crianças prematuras (12%) eram portadoras de perda auditiva bilateral significativa (60-105dBNA), quatro crianças apresentaram também paralisia cerebral. Uma das crianças morreu na idade corrigida de nove meses. Nenhuma das crianças a termo era portadora de perda auditiva. Todas as crianças portadoras de perda auditiva apresentaram déficit no coeficiente de desenvolvimento avaliados.

Os seis casos de perda auditiva permanente bilateral falharam inicialmente no PEATE, logo, foram observadas uma sensibilidade de 100% ao PEATE e uma especificidade de 98%. Três dos seis casos de perda auditiva falharam inicialmente no EOATs, ficando este teste com 50% de sensibilidade e 84% de especificidade. No ARV 3 crianças falharam, tendo 50% de sensibilidade e 98% de especificidade.

Nesse estudo, o PEATE foi superior às EAOTs e ao ARV, possivelmente pelo fato de este exame poder avaliar a função coclear e retrococlear, principalmente nos 4 casos portadores de paralisia cerebral.

Walch et al (2000) realizaram estudo para determinar a etiologia da perda auditiva sensorineural bilateral em crianças e avaliar desempenho dos testes de audição.

A história médica e os testes de audição (audiometria comportamental, PEATE e audiometria lúdica) de 106 crianças portadoras de perda auditiva sensorineural bilateral foram analisadas em estudo retrospectivo. O diagnóstico foi realizado de quatro meses a 11 anos, com idade média de 42 meses.

Em 47 casos (44%), não foi identificada a causa da perda auditiva. Em 19 crianças (18%), havia história de perda auditiva na família e em 40 (38%) foi perda auditiva adquirida (causas peri-natais e pós-natais).

A comparação entre a audiometria observacional e o PEATE revelou concordância estatisticamente significativa e 29 crianças (32%) apresentaram perda auditiva progressiva.

De acordo com Chapchap, Segre (2001), no Brasil existem 52 programas de triagem auditiva neonatal universal em 14 estados, estando 32 deles

localizados em São Paulo. A incidência de perda auditiva é de 2,3 em cada 1000 nascidos vivos.

Hatzopoulos et al (2001) realizaram estudo comparando o desempenho das EOATs e das EOAPDs na triagem neonatal.

Foi selecionado um grupo de 250 neonatos normais e foram realizadas as EOATs e EOAPDs.

As EOAPDs foram eliciadas usando intensidade de 75-65dBNPS, 1,22 de relação f_2/f_1 , nas frequências 1,5, 2,0, 3,0, 4,0 e 5,0 KHz, referente a f_2 . O ruído aceito para captação das EOAPDS foi -10 dBNPS. Foram consideradas presentes quando a relação sinal/ruído a 2,0, 3,0 e 4,0 KHz era maior ou igual a seis dB.

Em relação ao tempo para a realização do teste, as EOAPDs tiveram duração de 25,74 segundos e as EOATs de 45,11 segundos.

Em relação à performance do teste, ambos apresentaram resultados semelhantes. Quanto à realização do teste em ambiente ruidoso, as EOAPDs se saíram melhor do que as EOATs, assim como na análise da parte basal da cóclea.

Namyslowski et al (2001) realizaram investigação da audição por OEATs em 300 recém-nascidos em maternidade da Polônia. Analisaram as respostas auditivas de acordo com parâmetros de peso ao nascimento e APGAR, constatando maiores tendências de influências nas respostas auditivas para o grupo de crianças pre-termo.

Noni et al (2001) avaliaram a função auditiva em crianças nascidas com peso menor ou igual a 1500g e compararam com crianças nascidas com peso maior que 2499g. A casuística foi dividida em 3 grupos, grupo I - 86 crianças com peso ao nascimento menor que 1000g, grupo II - 124 crianças com peso ao nascimento entre 1000 e 1500g e grupo-controle - 60 crianças com peso ao nascimento maior que 2499g.

O estudo foi do tipo longitudinal de acompanhamento. As crianças foram avaliadas por um grupo de profissionais multidisciplinares: pediatra, psicólogo e audiologista.

A avaliação auditiva foi realizada por meio de audiometria de acordo com as normas internacionais, imitância acústica e pesquisa do reflexo acústico.

A perda auditiva foi definida quando obtidos limiares maiores que 25 dBNA em cada orelha. Apenas 2 crianças foram identificadas com perda auditiva sensorioneural, ambas do grupo I. É importante ressaltar a taxa substancial de crianças portadoras de comprometimento do processamento auditivo central.

Raineri et al (2001) selecionaram 20 neonatos saudáveis, 11 do sexo feminino e nove do sexo masculino, nascidos a termo e sem risco de perda auditiva, de acordo com a anamnese seguindo os critérios do *Joint Committee on Infant Hearing* (JCIH, 1995). O protocolo constou de avaliação otológica, timpanometria, EOATs e EOAPDs. Foram excluídas se orelhas por contaminação por ruído.

As EOAPDs foram realizadas seguindo o padrão: DP-gram, com médias geométricas próximas de 1, 1,5, 2, 3, 4 e 6KHz, com estímulo em 70dBNPS ($L1=L2$), com três pontos por oitava. A razão de $f2/f1$ foi de 1,22. As EOAPDs foram consideradas presentes quando apresentaram 3 dBNPS ou mais de relação sinal ruído.

Nos resultados constatou-se que nas 33 orelhas analisadas, apenas 19 (57,5%) apresentaram EOAPDs em 1000 Hz, 31 (93,9%) apresentaram EOAPDs em 1.5 e 3 KHz, 32 (96,9%) apresentaram EOAPDs em 2KHz e 33 (100%) apresentaram em 4 e 6 KHz. Os picos de amplitudes foram em 2 e 6 KHz, respectivamente 17,4dBNPS e 20,3dBNPS. A média de duração do teste foi de 82 segundos para cada orelha (máxima de 133 e mínima de 16 segundos).

Sergi et al (2001) descreveram o resultado de avaliação auditiva por EOATs de 6517 neonatos, no programa de triagem universal em uma unidade de neurofisiopatologia em Milão. Mostraram que, de um total de 5650 recém-nascidos sadios e que não permaneceram em UTIN, houve falha na primeira testagem em 248 casos (4,40% dos 5650), na segunda testagem, 43 (17,30% dos 248) não retornaram para a nova testagem e 35 (17,10% dos 248) falharam novamente no teste, sendo que apenas um era portador de perda auditiva. Dos 749 da UTIN e sem risco para perda auditiva, três (0,40%) tinham perda auditiva e dos 118 da UTIN com risco para perda auditiva, 16 (13,56%) eram portadores de perda auditiva sensorioneural bilateral.

O *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF, 2001) recomendou e acredita que os neonatos devem realizar triagem auditiva ao

nascimento, proporcionando identificação precoce e tratamento da perda auditiva. A identificação e a intervenção precoce da perda auditiva podem proporcionar melhor qualidade de vida da criança e sua família durante o primeiro ano de vida. O USPSTF encontra evidências de que a prevalência da perda auditiva em neonatos com permanência em UTIN é 10 a 20 vezes maior do que na população em geral.

A cada ano nos Estados Unidos nascem 5000 crianças com perda auditiva moderada, severa ou profunda bilateral. A estimativa é de um a dois casos de perda auditiva sensorineural bilateral a cada 1000 nascimentos, no grupo de crianças normais.

A média de idade do diagnóstico era de 13 meses para crianças com perda auditiva sensorineural severa a profunda e 17 meses para as moderadas.

No grupo de crianças com baixo peso ao nascimento, os resultados falso-positivos são freqüentes, trazendo muita ansiedade para a família até a confirmação do diagnóstico.

Com a triagem neonatal, o diagnóstico da surdez passou a ser feito entre três e seis meses.

Kountakis et al (2002) identificaram potenciais fatores de risco para perda auditiva em neonatos, não incluídos nos recomendados pelo JCIH.

Foi selecionado um grupo de 110 sujeitos com perda auditiva e outro de 636 sem perda auditiva. A avaliação auditiva foi realizada por meio de PEATE.

Na análise foram identificados mais 11 fatores de risco que não constam nos do JCIH, que são síndrome do desconforto respiratório, fibroplasia retrolental, asfixia, aspiração meconial, desordens neurodegenerativas, anormalidades cromossomiais, abuso de droga e álcool pela mãe durante a gravidez, diabetes materna, gravidez múltipla e pré-natal inadequado.

Os autores acreditam que a inclusão destes fatores de risco na lista do JCHI pode ajudar a identificar crianças com perda auditiva.

Oghalai et al (2002) realizaram pesquisa com o objetivo de comparar os fatores de risco para perda auditiva neonatal e a taxa de acompanhamento das crianças identificadas com perda auditiva numa população de indigentes. Foram incluídas 4653 pacientes da UTIN e berçário de alto risco.

A avaliação auditiva inicial foi o PEATE, realizado durante o período de hospitalização. Após foram realizadas EOATs. As crianças que falharam na triagem foram encaminhadas para avaliação no Departamento de Audiologia.

Para os pacientes com perda auditiva sensorioneural, foi adaptado aparelho auditivo e, no caso de não se beneficiarem com os aparelhos, foi indicado o implante coclear entre 12 e 24 meses.

Dos 4653 casos, 133 (2,8%) falharam nos dois ouvidos. Apenas 60% dos que falharam compareceram para o retorno. Dos 80 pacientes que retornaram, 42% falharam novamente e 18% passaram.

Os fatores de risco considerados significantes para o grupo total de crianças foram: assistência ventilatória por mais de 10 dias, baixo peso ao nascimento, asfixia neonatal, malformação facial, infecção neonatal, doença do sistema nervoso central e transfusão de sangue.

Os fatores de risco considerados significantes para o grupo de crianças com perda auditiva foram: assistência ventilatória por mais de 10 dias, malformação facial e doença do sistema nervoso central. Um total de 50% das crianças com perda auditiva não apresentou fatores de risco.

Ruggieri-Marone et al (2002) estudaram 174 neonatos, sendo divididos em um grupo-controle com crianças a termo normais e os grupos experimentais com crianças a termo com risco gestacional para surdez.

As EOAPDs foram realizadas pesquisando as frequências f2: 984, 2.016, 3.000, 3.984 e 6.000Hz, com relação f2/f1 de 1,2 e intensidade 65 e 55dBNPS.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de amplitudes dos dois grupos. A frequência 984Hz foi a que mais exibiu falhas.

Chu et al (2003) estudaram os fatores associados à perda auditiva em neonatos. Foram comparados dois grupos, o grupo com audição normal (270 crianças) e o diagnosticado com perda auditiva (64 crianças) a partir de uma coorte.

A média de idade gestacional e de peso ao nascimento eram significativamente menores no grupo com perda auditiva. Apenas 32 dos 64 casos tinham um ou mais fatores de alto risco para perda auditiva.

Concluiu-se que as anomalias cromossômicas e estruturais congênitas foram as associações de fatores de risco mais significantes para o desenvolvimento da perda auditiva. Outros fatores associados independentemente

foram: história familiar de surdez, APGAR, baixo e muito baixo peso ao nascimento. Muitos neonatos com perda auditiva, entretanto, não apresentam fatores de risco.

ESTUDOS DO EFEITO DE FÁRMACOS OTOTÓXICOS NA AUDIÇÃO

Abramovich et al (1979) acompanharam 273 crianças entre 1966 e 1972. Cento e trinta e duas sobreviveram, 129 foram acompanhadas por 5 anos, uma foi perdida e outra morreu em acidente doméstico.

Os exames de audição realizados foram a audiometria e a eletrococleografia. A audiometria foi realizada em 107 crianças na idade de 6 anos e meio. O resultado demonstrou que 19% apresentaram perda condutiva, 9% perda auditiva sensorioneural (10 crianças); destas, 90% eram AIG e 10% PIG. As 10 crianças portadoras de perda auditiva sensorioneural tinham, ao nascer, média de peso de 1199g, média de idade gestacional de 29,8 semanas e média de tempo de permanência em UTIN de 45,4 dias.

Algumas intercorrências foram significantes, como a icterícia e a ventilação mecânica. As demais, como anoxia intraparto; doença da membrana hialina; toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes (TORCH); meningite; sepse e uso de drogas ototóxicas (Estreptomicina, Kanamicina e Gentamicina) não foram significantes.

Wong, Shah (1979) revelaram que o efeito lesivo da droga ototóxica poderá ser evidenciado até 6 meses após a exposição.

Bernard (1981) relatou que o risco potencial de ototoxicidade parece ser menor em neonatos do que em adultos. Em pesquisa, comparou a avaliação auditiva de neonatos tratados com gentamicina e tobramicina com um grupo-controle, por meio do PEATE. A investigação também foi feita em modelo animal, com gatos.

Nas crianças, o aminoglicosídeo foi administrado intramuscularmente numa dose de 5mg/kg por dia em duas doses em neonatos com até 1 semana de idade e 7,5mg/kg por dia em 3 doses diárias para neonatos de 1 a 4 semanas de idade. A média de duração do tratamento foi de 8,7 dias.

Foi selecionado um grupo-controle de 20 crianças que não usaram aminoglicosídeos, com média de idade gestacional de 35 semanas, média de peso ao nascimento de 1,95kg. O grupo de casos, formado por 26 crianças que usaram aminoglicosídeos com média de dosagem total de gentamicina ou tobramicina de 163mg, cuja média de idade gestacional foi de 37 semanas e de peso ao nascimento de 2,55kg.

Estiveram ausentes de ambos os grupos a hipóxia, história familiar de surdez, anormalidades físicas, hiperbilirrubinemia, patologia renal, cardíaca, endócrina ou neurológica.

Houve diferença de latência da onda V (sendo a latência maior nas crianças que usaram a droga) em relação a dosagem total de gentamicina ou tobramicina, variando entre o 1° e o 5° e o 1° e o 10° dia de uso da droga. Esta dependência foi considerada relevante quanto ao efeito ototóxico destas drogas.

Anagnostakis et al (1982) realizaram estudo durante 3 anos, de 1971 a 1973, para avaliar a incidência de perda auditiva em 235 crianças nascidas com peso inferior a 1800g. Destas, 136 sobreviveram e 98 foram acompanhadas até a idade de 6 anos e meio.

O ruído da incubadora medido foi de 53 a 65dBNPS e os exames auditivos realizados foram a audiometria e impedanciometria.

Das 98 crianças, 14 tinham otite média, com média de perda auditiva de 22dBNA. Nove (9,18%) tinham perda auditiva sensorineural variando de 30 a 60dBNA; destas, 5 tinham perda bilateral.

A distribuição de peso ao nascimento, idade gestacional, permanência em UTIN, uso de drogas ototóxicas, hipoglicemia, síndrome do desconforto respiratório, cardiopatia congênita, sepse e meningite foi considerada a mesma para o grupo de crianças surdas e normais.

Os indicadores de risco considerados estatisticamente significantes comparando o grupo de nove crianças surdas e o de 89 crianças normais foram: apnéia, icterícia e hipotermia.

Bergman et al (1985); Finitzo-Hieber et al (1985) relataram que a escala de influência do uso de drogas ototóxicas em crianças de UTIN para a aquisição de perda auditiva sensorineural é desconhecida e investigações sobre fatores associados a perda auditiva sensorineural em recém-nascidos de alto risco relataram que o uso de aminoglicosídeo não é significante predisponente.

Nield et al (1986) realizaram pesquisa analisando 11 crianças de alto risco que passaram na avaliação do PEATE, mas foram testadas novamente e apresentaram significativa perda auditiva. O PEATE foi realizado com as crianças em estado de sono natural utilizando-se fones TDH 39; cada ouvido foi testado individualmente. O clique foi apresentado a 60 e 30dBNA, com 2000 apresentações em cada ouvido.

A criança foi considerada que passou no PEATE quando a onda V apresentou latência de 7,5 a 8,5 ms a 60dBNA e 8,5 a 9,5 ms a 30dBNA.

As 11 crianças estudadas, que passaram no PEATE, repetiram a avaliação com 13 a 48 meses de idade, e apresentaram perda auditiva de moderada a profunda bilateral.

Fatores de risco foram apresentados por estas crianças como agentes farmacológicos (morfina, ampicilina, gentamicina, furosemida e clorotiazida); e níveis de bilirrubina de 1,2 a 11,8mg/dL.

Ação específica das drogas ototóxicas foi considerada. A ação combinada dos aminoglicosídeos e da furosemida necessitaram de esclarecimentos e todos os casos receberam gentamicina em doses terapêuticas adequadas.

Huy, Deffrennes (1988) relataram que a prescrição dos aminoglicosídeos é limitada pelo desenvolvimento de nefro e ototoxicidade. Enquanto os danos renais são reversíveis e bem controlados por tratamento médico, os efeitos ototóxicos resultam em permanente perda da função da orelha interna.

Durante os anos passados, foi utilizado o aminoglicosídeo gentamicina para experimentos farmacocinéticos nos flúidos da orelha interna e tecidos em ratos e nas membranas cócleo-vestibulares de porquinhos da Índia, e os

resultados mostraram que a lesão na orelha interna era dose-dependente. Havia rápida saturação cinética com uma concentração de $1\mu\text{g}/\text{mg}$ de proteína, baixa taxa de concentração da droga na endolinfa e perilinfa comparada com a taxa no plasma, contradizendo o conceito de acúmulo de droga no plasma, que vinha sendo considerado como o mecanismo básico de ototoxicidade.

Estudos histológicos demonstraram que a intoxicação por aminoglicosídeos afeta primeiro a parte basal da cóclea, ou seja, as frequências altas, em seguida as médias e altas frequências. A utilização de uma dose total, mantém menor concentração da droga no plasma e traz menos risco para ototoxicidade. A gentamicina tem maior afinidade pela lesão vestibular do que coclear, logo, sua predileção é pelo labirinto posterior.

MIROCHNICK ET AL (1988) INVESTIGARAM A AÇÃO DA FUROSEMIDA EM CRIANÇAS COM MUITO BAIXO PESO AO NASCIMENTO.

Relataram que a furosemida é uma das drogas mais utilizadas na UTIN e freqüentemente é administrada a crianças com muito baixo peso por períodos prolongados e que as doses de furosemida em crianças prematuras mostraram extensa meia vida no plasma e decréscimo de eliminação renal em comparação com valores em crianças a termo.

Os autores analisaram 10 crianças com peso ao nascimento inferior a 1250g que iniciaram a terapia com furosemida para tratamento de displasia pulmonar. A média de peso foi de 829g e média de idade gestacional foi de 26,6 semanas. O tratamento com furosemida foi iniciado com a idade pós-natal de 2,4 semanas.

Para todos os pacientes foi administrada uma dose inicial via endovenosa de $1\text{mg}/\text{kg}$. As doses subseqüentes de $1\text{mg}/\text{kg}$ foram administradas por via endovenosa ou $2\text{mg}/\text{kg}$ via enteral, a cada 12 horas para sete pacientes e a cada 24 horas para três pacientes.

A concentração da droga excedeu $25\mu\text{g}/\text{mL}$, que é relatada como limiar de ototoxicidade. Os pacientes foram estudados após a administração da 1ª dose, semanalmente no primeiro mês de uso da droga e depois quinzenalmente até o final do tratamento. A dosagem de furosemida no plasma foi feita meia hora e 4

horas e meia após a administração da droga. Foi medida a concentração de furosemida e creatinina.

A meia vida da furosemida no plasma foi de 1,8 a 67,3 horas e foi maior quanto mais prematura a criança. Para as crianças com idade pós-concepcional maior que 31 semanas, a meia vida da furosemida excedeu 24 horas. Em torno de 33 semanas de idade pós-concepcional, a meia vida declinou para 12 horas.

Para os sete casos que usaram furosemida a cada 12 horas a média de concentração máxima no plasma foi de 21,1µg/mL, nas primeiras 2 semanas de terapia.

Para os três casos com menos de 29 semanas de idade pós-concepcional, a concentração de furosemida no plasma excedeu o limite de ototoxicidade (25µg/mL).

Salamy et al (1989) descreveram que o uso de aminoglicosídeos em altas doses, em tempo prolongado e associado à furosemida, mostrou crescimento de risco para perda auditiva sensorineural em estudo realizado com neonatos de alto risco.

Kohelet et al (1990) analisaram o efeito da gentamicina nas respostas do PEATE em 16 crianças a termo, dividindo-as em dois grupos, sete usuárias de gentamicina e nove controles.

O grupo de estudo era de crianças saudáveis que usaram gentamicina por profilaxia em função de ruptura prematura de membrana e febre na mãe. O grupo-controle foi composto por crianças saudáveis, não usuárias de gentamicina ou ruptura prematura de membrana e febre na mãe.

Clinicamente, as 16 crianças tiveram APAGAR normal, hemograma normal, sem infecção, sem icterícia patológica.

As sete crianças usuárias de gentamicina receberam 2,5mg/kg a cada 12h, durante cinco dias; o nível da droga no plasma foi avaliado 30 minutos após a 5ª. dose.

O PEATE foi realizado em todas as crianças no 3º dia de vida. O clique foi apresentado com fone em um ouvido de cada vez, a uma velocidade de 10/s. A intensidade foi de 115dBNPS. Foram avaliados seis parâmetros: latência das ondas I, III e V, e interpicos I-III, III-V e I-V.

Foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação à latência da onda III e V para ambos os ouvidos, interpicos I-III e I-V para ambos os ouvidos e interpico III-V para o ouvido direito.

A associação entre o uso de gentamicina e latências do PEATE foi significativa. A onda I não foi afetada.

Azevedo (1991) estudou 152 crianças, atendidas na UTIN do Hospital São Paulo, onde, inicialmente, é feita uma coleta de dados e é verificada a presença ou não de fatores de risco para a perda auditiva. A avaliação audiológica foi realizada primeiramente no próprio berçário, por meio da observação das respostas comportamentais a estímulos sonoros verbais e não verbais. Caso a criança falhasse neste teste, seria encaminhada para realização do PEATE. A segunda etapa do atendimento foi realizada mediante avaliações trimestrais, a partir da alta hospitalar.

Os resultados revelaram que 89 (58%) do total de 152 neonatos foram considerados pre-termo, 58,5% apresentaram um ou mais fatores de risco para perda auditiva, 50% apresentaram único fator de risco, 27% apresentaram dois fatores de riscos e 22% três ou mais fatores de riscos associados. Das 152 crianças avaliadas, 26 (17%) não apresentaram respostas aos estímulos sonoros na primeira avaliação. Dentre estas, 19 (73%), retornaram às consultas de acompanhamento, sendo que 15 (79%) mostraram respostas auditivas nas visitas de retorno. Das quatro (21%) crianças que não apresentaram respostas, duas eram portadoras de perda auditiva sensorineural de grau severo a profundo e duas apresentaram perda auditiva de grau moderado, por alterações de ouvido médio. Foram obtidos 10% de falso-positivo, crianças que não responderam à primeira avaliação, mas que apresentam respostas auditivas normais na visita de retorno. A imitanciometria, realizada após os seis meses de idade, indicou maior frequência de alterações da orelha média, entre seis e nove meses, decrescendo entre seis e 15 meses. O fator de risco mais freqüente na população estudada foi a administração de drogas ototóxicas (28,3%), prevalecendo o uso da amicacina.

Beaubien et al (1991) estudaram a toxicidade da amicacina em porquinhos-da-índia, antibiótico aminoglicosídeo que só pode chegar nas 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.

À medida que a dose foi diminuída, não foi encontrada mudança significativa da concentração da droga na perilinfa e no plasma.

Brown et al (1991) estudaram durante quatro anos a audição de 35 neonatos com perda auditiva sensorineural e 70 controles, crianças com audição normal, usando análise multivariável, para determinar a independência dos efeitos dos fatores de risco convencionais para perda auditiva.

A audição das crianças foi avaliada por meio do exame PEATE com *click* e *tone bursts*, em sono espontâneo ainda na maternidade; com seis meses de idade foi realizada a ARV e com dois a cinco anos a audiometria lúdica e em crianças com mais de cinco anos foi realizada a audiometria convencional. Todas as crianças realizaram timpanometria.

Muitas variáveis clínicas que foram estudadas, como peso ao nascimento e todas as drogas administradas.

As variáveis independentes relacionadas à perda auditiva com diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos foram: transfusão de sangue; anemia; hipocalcemia; hiponatremia; uso de ampicilina, gluconato de cálcio, fenitoina, kanamicina, diazepam, furosemida, fenobarbital e primidina.

A furosemida foi escolhida para aprofundar o estudo pois foi uma das variáveis mais fortemente associadas à perda auditiva sensorineural ($<0,0001$).

Controlando o fator furosemida com os demais, esta continua estatisticamente significativa, com o qui-quadrado de 9,21; $p<0.005$ e *Odds Ratio* (Or) de 12,74.

Das 35 crianças com perda auditiva, sete não realizaram o acompanhamento completo da avaliação auditiva, três morreram, duas tinham perda severa bilateral e duas tinham perda leve. Das 28 que complementaram o acompanhamento, 22 tinham perda auditiva simétrica e seis tinham perda assimétrica.

Os autores ressaltaram a importância da exposição à furosemida como fator de risco para perda auditiva sensorineural. A associação da furosemida com esta perda torna necessário um uso crítico desta droga na UTIN.

DOYLE ET AL (1992) AVALIARAM CRIANÇAS COM OITO ANOS DE IDADE, QUE NASCERAM COM PESO INFERIOR A 1000G, RELACIONANDO AS VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS E PERINATAIS A PROBLEMAS DE AUDIÇÃO.

Foi constituído um grupo de estudo de 59 crianças com oito anos de idade nascidas com peso inferior a 1000g. Estas crianças foram acometidas de icterícia e tratadas com fototerapia ou exsangüíneotransfusão. Utilizaram gentamicina, kanamicina e furosemida.

As crianças foram avaliadas por vários profissionais: pediatra, psicólogo e audiologista, e a avaliação auditiva foi feita por meio de audiometria.

A presença de perda auditiva foi definida quando o limiar foi 25dBNA ou mais em duas ou mais freqüências, em um ou ambos os ouvidos.

Dos 59 casos, 42 (71,2%) completaram a avaliação auditiva, sendo que quatro (9,5%) apresentaram perda auditiva sensorineural, uma severa bilateral e três unilaterais.

Kok et al (1994) realizaram trabalho de pesquisa objetivando estudar as condições dos recém-nascidos de muito baixo peso que poderiam influenciar na visualização das EOAs, determinar a prevalência das EOAs nestes recém-nascidos e descrever os resultados das EOAs .

As emissões foram realizadas com idade gestacional a partir de 37 semanas.

Os critérios de exclusão foram: malformação de cabeça e pescoço, história familiar de perda auditiva, síndrome associada a perda auditiva.

Foram incluídas 144 crianças nascidas com 25,3 a 36 semanas de gestação, com peso de 610 a 1590g (média 1150g).

As características peri-natais do grupo de estudo foram: APGAR no 1º minuto com média de 5,8 no 5º minuto de 8,2 e uso de antibióticos ototóxicos presente em 14% dos casos.

A prevalência da presença das EOAs nas crianças com muito baixo peso foi de 71% e nas crianças nascidas a termo foi de 97%.

As crianças com muito baixo peso são mais difíceis de testar do que as sadias. O fator dificultador mais importante é o ruído e o estresse.

Kuhweide (1995) relatou resultado de pesquisa realizada com médicos otorrinolaringologistas americanos, tendo 94% afirmado que usam medicação potencialmente ototóxica, antibióticos, no tratamento de otorréia. Apenas 3,4% usavam medicação secundária. A lesão tóxica ocorria em 1 a cada 10.000 casos medicados, na Suíça foi encontrado 1 em cada 3000 casos medicados.

Oliveira et al (1995) em estudo enfocando a amicacina, que é um aminoglicosídeo semi-sintético, resultado da acetilação de 2-deoxiestriptamina, produto da Kanamicina, sendo que esta modificação molecular criou um antibiótico de amplo espectro, ativo contra a maioria das espécies de Enterobacteriaceae e Pseudomonas, resistentes à gentamicina e Kanamicina. Nefrotoxicidade e ototoxicidade são os maiores fatores limitantes no uso clínico desta droga.

Estudos histológicos, utilizando técnicas de preparação de superfície, microscopia eletrônica de varredura e de transmissão, têm sido realizados, detectando-se alterações estruturais no Órgão de Corti de cobaias tratadas com amicacina.

Os Gangliosídeos Corticais Cerebrais (GCC) exercem um efeito protetor sobre as células ciliadas da cóclea contra agentes lesivos, como o ruído e antibióticos ototóxicos.

Esses autores padronizaram e normatizaram a técnica de isolamento das CCE em meio de cultura; estudaram os tipos de alterações degenerativas e a viabilidade das células no meio de cultura após o isolamento; detectaram e caracterizaram os tipos de lesões das células ciliadas externas (CCEs) individuais vivas provocadas por antibiótico aminoglicosídeo ototóxico; avaliaram a validade do uso desta técnica para estudo da toxicidade de drogas e analisaram o possível efeito protetor dos gangliosídeos contra a ototoxicidade.

Foram utilizadas 24 cobaias albinas, foi administrada amicacina nas doses 400 mg/Kg/dia e o gangliosídeo cortical cerebral na dose 40 mg/Kg/dia. A via de administração foi sempre intramuscular.

A lesão auditiva foi observada nas cobaias por meio do reflexo de Preyer, sendo ausente 12 a 14 dias após o início do uso da amicacina.

Nesse trabalho, não foi possível afirmar que o gangliosídeo tenha efeito protetor contra os efeitos tóxicos da amicacina, sobre as células ciliadas da

cóclea da cobaia. A ausência de proteção pode ser talvez em função da grande dose de amicacina aplicada nas cobaias.

Skopnik, Heimann (1995), em estudo-piloto comparando o uso diário e duas vezes ao dia da gentamicina em neonatos a termo, detectaram que os picos de concentração foram significativamente mais altos no grupo de doses diárias, sendo esta prática adotada na terapia de neonatos a termo.

Na pesquisa, os neonatos foram tratados com ampicilina combinada com gentamicina ou tobramicina, por causa da suspeita de septicemia, pneumonia, aspiração meconial ou ruptura prematura das membranas. A antibioticoterapia foi iniciada durante a primeira semana de vida das crianças. O aminoglicosídeo foi administrado em 30 minutos e a concentração da droga foi medida do 3º para o 5º mês, a amostra de sangue foi obtida aproximadamente 60 minutos após o início da administração da droga. O objetivo do monitoramento terapêutico da droga foi manter as concentrações de aminoglicosídeos nas faixas de concentração normal para o tratamento (menor ou igual a 2µg/ml).

Dois grupos foram formados: o grupo de crianças que receberam duas doses diárias, num total de 223, com idade gestacional maior ou igual a 37 semanas, fazendo dosagem de aminoglicosídeo de 2 a 2,5mg/kg/dose; e o grupo de dose única, composto por 79 crianças com idade gestacional maior ou igual a 37 semanas, fazendo uso de aminoglicosídeo de 3,5 a 4,0 mg/kg.

Para o grupo de duas doses ao dia, foi recomendado ajuste de dosagem em 48 pacientes, e em 10 pacientes foram encontradas altas concentrações da droga. Para o grupo de dose única ao dia, foi recomendado ajuste de dosagem em 1 paciente e em apenas um caso foram encontradas altas concentrações da droga.

Os autores concluíram que a administração do aminoglicosídeo em dose única diária pode diminuir o risco de nefro e ototoxicidade, preservando a eficiência antibacteriana. Em neonatos prematuros, com idade gestacional menor do que 31 semanas, o prolongamento no intervalo das dosagens maior do que 36 horas, mantém a concentração do aminoglicosídeo na dose terapêutica

recomendada. E ressaltaram que o uso da dose única diária não será recomendada se surgirem problemas renais ou qualquer outro que altere a farmacocinética dos aminoglicosídeos. O custo benefício desta dose única diária foi considerado razoável e seguro.

Anagnostakis et al (1997) fizeram considerações sobre o efeito do ruído ambiental em UTIN, que segundo eles é de primeira importância. O ruído gerado pelos equipamentos utilizados em UTIN, ao lado da criança, são considerados mais fortes do que os ruídos ambientais, sendo mais danosos ao ouvido. Medidas do ruído encontradas por estes autores foram: $51 \pm 2,0$ dBNPS na UTIN e $65 \pm 1,3$ dBNPS, medida perto da orelha do bebê durante a respiração mecânica. É importante ressaltar que esta intensidade importuna o sono de um adulto e que o sistema auditivo da criança é mais suscetível a lesão por ruído do que o do adulto.

Existe um efeito sinérgico entre o ruído e drogas ototóxicas e outros fatores de risco para surdez. O ruído da incubadora pode ser responsável pela perda auditiva em neonatos prematuros. Foi recomendado que seja realizado um controle do ruído das UTINs.

Borradori et al (1997) estudaram os possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento da surdez, com o objetivo de elucidar o mecanismo responsável por esta seqüela das crianças prematuras sobreviventes e promover medidas preventivas.

O estudo foi realizado durante 5 anos, com 547 prematuros sobreviventes, nascidos com 34 semanas ou menos e foram acompanhados, excluindo-se casos com malformação ou problemas genéticos.

A população foi dividida em três grupos: grupo I ou grupo de estudo, um total de 8 crianças portadoras de perda auditiva progressiva bilateral, com média de idade gestacional de 30,5 semanas e média de peso ao nascimento de 1.568 gramas; grupo II ou grupo-controle A, com 16 crianças, sendo cada duas deste grupo-controle com uma do grupo de estudo, uma delas nascida antes e a outra após a criança do grupo de estudo. A média de idade gestacional foi de 31 semanas e a média de peso ao nascimento de 1.569 gramas; e o grupo III ou grupo-controle B, com 15 crianças, sendo este grupo composto por todas as crianças prematuras nascidas no período do estudo que apresentaram complicações perinatais similares ao grupo de estudo. A média de idade gestacional foi de 31,2 semanas e de peso ao nascimento foi 1.650 gramas. Este grupo foi formado especificamente para avaliar os fatores ototóxicos no tratamento das crianças.

Os fatores de risco e riscos ototóxicos no tratamento foram registrados em protocolo nos primeiros 28 dias de vida da criança. Cada criança foi acompanhada prospectivamente e avaliada aos 6, 12, 18 e 24 meses de idade corrigidos.

A avaliação consistiu em: avaliação neurológica, avaliação do desenvolvimento, avaliação da visão e audição. Foram realizados o PEATE e ultrasonografia cerebral.

No caso de suspeita de infecção neonatal, as crianças realizaram o tratamento por meio de uma combinação de amoxicilina (100mg/Kg/dia) e gentamicina (4 a 5 mg/kg/dia em duas doses), sendo esta conduta mantida por 10 dias, quando a infecção foi comprovada ou interrompida após três dias, caso a cultura fosse negativa. A forma de administração foi intravenosa.

Nos casos de repetidas infecções e múltiplos pneumotórax com necessidade de drenagem prolongada, o tratamento utilizado foi ceftazidima (100mg/Kg/dia) e tobramicina (4mg/kg/dia em duas doses), sendo estes os antibióticos de segunda escolha. Os níveis de gentamicina e tobramicina foram obtidos após três doses do tratamento, imediatamente antes e 30 minutos após a injeção, objetivando manter a concentração de aminoglicosídeo na faixa de terapia ideal (pico de concentração: 6 a 10 µg/ml).

Os estudos estatísticos foram realizados para análise dos fatores de risco e para determinar que combinação de fatores seria o melhor preditor da surdez, estes foram: X^2 com correção *Yates* (para variáveis sim/não), T de *Student* (para variáveis contínuas) e análise multivariável (regressão logística).

O resultado do grupo I (oito crianças) revelou que foram surpreendentemente semelhantes em cada criança. Todas apresentaram Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR), utilizaram ventilação mecânica prolongada (11 a 15 dias) e todos tiveram um ou vários pneumotórax. Cinco (62,7%) desenvolveram insuficiência renal e todos utilizaram antibióticos. Cinco apresentaram avaliação cerebral normal, um com comprometimento hemorrágico grau I e outro com comprometimento grau II. O exame PEATE foi realizado com 40 semanas de gestação, antes da alta hospitalar, quatro apresentaram perda auditiva de leve a moderada e quatro apresentaram PEATE normal. Entre seis e 24 meses, todas as crianças desenvolveram perda auditiva de moderada a severa bilateral (50 a 90dBNA), necessitando uso de aparelho auditivo. A grande maioria das as crianças, com exceção de uma, apresentou exame neurológico normal até a última avaliação (18 ± 6 meses). Uma delas, com hipoplasia do vermix cerebelar, apresentou hipotonia e retardo cognitivo. Quatro crianças tiveram desenvolvimento de

linguagem adequado com uso do aparelho auditivo e 4 apresentaram retardo de linguagem. Perda auditiva condutiva foi excluída em todos os pacientes.

No grupo II, controle A (16 crianças), não houve diferença significativa na incidência da asfixia, hiperbilirrubinemia, doença da membrana hialina (DMH) e circulação fetal persistente entre o grupo de estudo e o controle A.

Os fatores em que foi observada significância entre os dois grupos foram: infecção neonatal ($p = 0.002$), pneumotórax ($p = 0.0001$), displasia broncopulmonar ($p=0.002$), insuficiência renal ($P < 0.002$), ventilação mecânica ($p < 0.05$) e duração da ventilação ($P = 0.0001$). No grupo dos ototóxicos, o uso de aminoglicosídeos no grupo estudado foi de 100% e no grupo controle foi 62,5%.

No tratamento estatístico, houve significância para o uso de gentamicina e tobramicina ($p<0.005$), furosemida ($p<0.002$) e endometacina ($p<0.05$).

O resultado do grupo III controle B (15 crianças), de acordo com a administração de ototóxicos, o grupo de estudo e grupo controle B utilizaram aminoglicosídeos com dose de 2 a 2,5mg/Kg duas vezes ao dia, de acordo com a recomendação. Os resultados revelam significância estatística em: duração do tratamento ($p=0.0001$), dose cumulativa total de aminoglicosídeos ($P=0.0002$), média de concentração no plasma, uso de tobramicina e uso de furosemida.

Em relação a outros fatores, foram significantes: duração da assistência ventilatória ($p=0.0001$) e permanência em UTIN ($p=0.005$).

Os autores consideraram que o uso isolado do aminoglicosídeo parece não oferecer risco para a audição da criança, devendo-se levar em consideração o tempo de uso, a dosagem total administrada e o uso concomitante de outros ototóxicos.

O potencial tóxico dos aminoglicosídeos foi explicado pela tendência cumulativa no fluido linfático da orelha interna. A toxicidade acontece no momento em que a droga é administrada e persiste.

A ação da furosemida, já comprovada farmacologicamente, é diferente em prematuros. A furosemida é eliminada rapidamente, dependendo da filtração renal e excreção tubular, que é pequena em neonatos prematuros. A meia-vida da furosemida é maior em prematuros.

A furosemida por si induz à diminuição da função renal, no sentido de diminuir o volume circulante da perfusão renal. Este mecanismo contribui para o aumento dos níveis de aminoglicosídeo no plasma e intensificar a sua ototoxicidade. Histopatologicamente, ocorre mudança na estria vascular da cóclea.

Como foram administrados aminoglicosídeo e furosemida para todos os casos e não foi em doses elevadas, não foi possível estudar a ação tóxica de cada droga na audição das crianças, e o sinergismo farmacotécnico destas drogas resulta num acúmulo na orelha interna.

Nesse trabalho, foi encontrado que a perda auditiva sensorineural foi progressiva para os oito casos com perda auditiva, quatro tiveram audição normal na avaliação com 40 semanas de idade gestacional e nestes, após 6, 12 e 24 meses constatou-se perda auditiva severa a profunda. Nos outros quatro casos, dois tinham perda leve e dois perda moderada à primeira avaliação, sendo que estes, aos seis meses, instalaram perda moderada, severa e profunda.

Nesse estudo, observou-se que a predisposição clínica aparece como potencializador da ação das drogas ototóxicas e assim o risco de lesão auditiva é maior.

A ototoxicidade aparece diretamente relacionada com o uso prolongado e dosagem total das drogas, particularmente da furosemida associada com aminoglicosídeo.

Neste Centro, o uso da furosemida foi reanalisado quanto à frequência e intervalos das doses. Um sistema computadorizado de controle de dosagens de aminoglicosídeo foi implantado para mensurar de 12 em 12 horas após a primeira dosagem de aminoglicosídeo.

Moussalle et al (1997) descreveram abordagem preventiva dos medicamentos ototóxicos, fármacos ou substâncias químicas outras que causam

problemas funcionais e degeneração celular dos tecidos da orelha interna, especialmente nos órgãos sensoriais e neurônios da cóclea e aparelho vestibular. Listaram-as, considerando medicações tóxicas as drogas de ação cardiovascular- beta-bloqueadores, anti-arrítmicos, diuréticos, vasodilatadores coronários, vasodilatadores periféricos, vasoconstrictores, anticoagulantes, antitrombóticos e hemostáticos; as drogas de ação no Sistema Nervoso Central, como antidepressivos, anti-ansiosos, analgésicos, sedativos, tranqüilizantes, hipnóticos, anticonvulsivantes, antieméticos, antiparkinsonianos, estimulantes; também os relaxantes musculares; anti-inflamatórios não esteróides; antimaláricos; antihelmínticos; antimicóticos; drogas de ação no sistema respiratório, como expectorantes, broncodilatadores, tuberculostáticos; antialérgicos; citostáticos; anestésicos; anti-concepcionais orais; moderadores de apetite; e antibióticos aminoglicosídeos.

Consideraram a ototoxicose afecções otoneurológicas iatrogênicas provocadas por drogas que alteram o ouvido interno, lesando o sistema coclear ou o sistema vestibular ou ainda ambos, comprometendo a audição e o equilíbrio. Apesar disto, os aminoglicosídeo são antibióticos fundamentais no tratamento de pacientes com infecções causadas por bactérias gram-negativas.

A estreptomina, gentamicina, canamicina, amicacina, tobramicina, sisomicina e netilmicina são dois ou mais açúcares aminos conectados.

Os aminoglicosídeos tem seu mecanismo de ação baseado na inibição da síntese protéica e alteração da integridade da membrana da célula bacteriana induzidos pela afinidade da droga à subunidade 30S ribossomas, produzindo lise bacteriana, processo este que pode ser bloqueado por condições anaeróbias do meio, pH baixo e hiperosmolaridade.

A gentamicina, que é cocleotóxica e vestibulotóxica, utilizada no combate a sepsé bacteriana, é o mais amplamente usado.

A amicacina, exclusivamente cocleotóxica, apresenta o maior espectro antibacteriano entre todos os aminoglicosídeos e apresenta eficácia contra *Mycobacterium tuberculosis*. É indicado o uso deste em ambientes hospitalares. A neomicina é utilizada apenas topicamente.

A perda auditiva em decorrência da toxicidade pode ser unilateral ou bilateral. Toxicidade envolvendo aminoglicosídeos é observada em 2 a 4% dos casos.

Estes antibióticos se combinam com receptores das membranas das células ciliadas localizadas no Órgão de Corti, na mácula sacular e utricular e nas cristas do sistema vestibular. O complexo formado entre o antibiótico e estes receptores produz modificações na estrutura e função dos cílios, em primeiro lugar e, finalmente, causam destruição das células receptoras.

A ordem de toxicidade coclear dos aminoglicosídeos é: neomicina maior que amicacina que é igual a kanamicina, que é maior que a tobramicina, sendo esta igual a gentamicina e estreptomina, que são maiores que a Netilmicina.

A toxicidade coclear é mais freqüentemente assintomática, o zumbido é o sintoma mais precoce. A perda auditiva é primeiramente encontrada para freqüências altas e só posteriormente as freqüências baixas são envolvidas.

As EOAPDs é o método mais adequado para identificar perda de audição por ototóxicos.

Os autores relataram também que, em UTIN, os antibióticos aminoglicosídeos são amplamente prescritos por serem altamente eficazes para infecções graves por germes gram-negativos em recém-nascidos. Em razão disto, alguns aspectos devem ser ressaltados para maior segurança no uso dessas drogas: devem ser evitados quando há história familiar de toxicidade; considerar que essas drogas atravessam a placenta ocorrendo ototoxicidade fetal; há maior risco em prematuros; é importante o acúmulo da droga no soro e perilinfa em pacientes com função renal alterada; e que acontece a potencialização da toxicidade pelo ruído da incubadora, apnéia, hipóxia, hiperbilirrubinemia, desequilíbrios eletrolíticos, hipotensão, meningites, septicemia, terapia diurética; tratamento prolongado (maior que 10 dias) e com altas dosagens; associação de drogas e desnutrição.

Romero et al (1998) referiram que os aminoglicosídeos em combinação com antibióticos beta-lactâmicos são os mais utilizados na suspeita ou quando já constatada a septicemia neonatal, sendo que a utilização da gentamicina não é muito vasta em virtude da sua ação bactericida e toxicidade que dependem da concentração desta droga no plasma. O nível desta droga no plasma maior que 4 μ g/mL é recomendado para que haja eficiência antibacteriana, no entanto, quando o nível é maior que 2 μ g/mL, existe o risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade.

Quando a droga é administrada uma só vez ao dia, pode maximizar a ação bactericida, tornando o tratamento mais eficiente e menor o risco de toxicidade.

Em estudo clínico randomizado, realizado pelos autores de 1994 a 1995, em Madrid, foram selecionados neonatos com peso maior ou igual a 1200g com suspeita de infecção bacteriana, tratados com gentamicina e ampicilina. O tratamento com gentamicina foi realizado no grupo de estudo, utilizando 5mg/kg em dose única, em 33 crianças (20 prematuras e 13 a termo). No grupo-controle foi administrada 5mg/kg em duas doses diárias em 32 crianças (17 prematuras e 15 a termo). O efeito clínico da droga foi avaliado em crianças a termo e prematuras.

A gentamicina foi aplicada durante 60 minutos a uma concentração foi de 1mg/ml. Todos os pacientes usaram ampicilina concomitantemente.

A análise laboratorial farmacocinética da gentamicina e creatinina foi realizada quatro dias após o início do tratamento. Foi feita a coleta de sangue antes e duas horas depois da administração da droga.

Das 65 crianças que concluíram o estudo, os grupos foram comparados de acordo com os parâmetros: idade gestacional, peso ao nascimento, creatinina, duração do tratamento e sepse bacteriana.

A concentração da droga apresentou-se significativamente maior no grupo de estudo do que no grupo-controle ($P < 0,001$). Entre os prematuros e a termo, houve maior concentração da droga nos prematuros.

O uso de dose diária da gentamicina apresentou concentrações menores para o grupo de prematuros e a termo, conseqüentemente menores efeitos tóxicos para os rins.

No aspecto do serviço de enfermagem, esta administração única torna-se mais econômica.

Câmara (1999) constatou, em pesquisa realizada com neonatos de alto risco, que a prevalência da perda auditiva sensorineural foi de 5%, que 60% da casuística total e 85% no grupo de casos eram usuários de aminoglicosídeos. Nessa amostra, foi relatado que 7,2% tinha história de deficiência auditiva na família.

Lundergan et al (1999) descreveram estudo sobre 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 4 mg/kg a cada 24 horas tem se mostrado mais

eficiente do que 2 mg/kg a cada 12 horas. O uso de dose de gentamicina menos freqüente é associado à baixa incidência de neurotoxicidade e ototoxicidade.

Os sujeitos pesquisados foram neonatos com idade pós-natal maior ou igual a sete dias, que iniciaram tratamento com gentamicina por suspeita ou cultura positiva para infecção, incluindo sepse bacteriana, pneumonia e enterocolite necrosante. Foram analisados, em cada caso, os critérios: idade gestacional, peso ao nascimento, idade pós-natal, peso no momento da terapia, APGAR no 1° e 5° minuto e história gestacional de uso de gentamicina.

A dose de gentamicina administrada a neonatos com peso menor do que 2.000g foi 2,5mg/kg/dose a cada 24 horas e para os neonatos com peso maior do que 2.000g, a dose 2,5mg/kg a cada 12 horas. A via de administração foi endovenosa.

A administração da gentamicina foi feita durante 30 minutos, por meio de bomba de infusão. O nível da droga no plasma foi medido 30 minutos após a terceira aplicação.

Foram formados dois grupos para análise, o grupo-controle, com idade gestacional maior ou igual a 37 semanas e peso maior ou igual a 2500g, perfazendo um total de 103 casos. O grupo de estudo foi formado por crianças com idade gestacional menor que 37 semanas e peso entre 1500 e 2499g; e menor que 1500g, num total de 132 casos.

Para o total de crianças de ambos os grupos, 57% fizeram fototerapia por hiperbilirrubinemia; 89% realizaram tratamento simultâneo da gentamicina com ampicilina (184 mg/kg/dose); o restante dos pacientes recebeu tratamento simultâneo da gentamicina com cefotaxima, penicilina, clindamicina, vancomicina ou aciclovir; 4% dos pacientes receberam medicação potencialmente nefrotóxica e ototóxica (furosemia, vancomicina e aciclovir) e 3,30% utilizaram dopamina.

Os autores concluíram que a dose diária da gentamicina é uma forma simples e segura de realizar antibioticoterapia em neonatos. Nas crianças com baixo peso, o nível da droga no plasma com esta forma de aplicação é semelhante à do grupo-controle. No grupo de crianças com muito baixo peso, houve inicialmente um aumento significativo do nível da droga no plasma.

Em estudo realizado por Ratynska et al (1999), o valor preditivo positivo (VPP) dos fatores de risco para perda auditiva em neonatos de risco foram:

17,4% para infecções intra-útero por TORCH; 16,9% para uso de drogas ototóxicas e 7,5% para fatores genéticos. Isto significou que, para o grupo de crianças com estes fatores de risco, há presumivelmente mais crianças portadoras de perda auditiva e ausência das OEATs.

Roizen (1999), por sua vez, relata que nos últimos 25 anos, aumentou bastante a percentagem de crianças portadoras de perda auditiva que permaneceram em UTIN. Nos anos 1970, a proliferação de UTIN ocorreu com a introdução da ventilação efetiva para problemas respiratórios e o uso de medicamentos complexos, fazendo com que crianças de risco, portadoras de perda auditiva, sobrevivessem. Na década seguinte, aproximadamente 13% das crianças com perda auditiva tinham tido baixo peso ao nascimento, 4% tinham causas perinatais e a percentagem de crianças da UTIN com perda auditiva chegava a 17%. De 1983 a 1992, a percentagem de crianças admitidas em UTIN com perda auditiva sensorineural atingiu 19%, sendo em 8% associada a fatores perinatais. O grupo de crianças de UTIN com risco para perda auditiva apresentou muitos indicadores, entre eles o uso de medicação ototóxica, não somente os aminoglicosídeos, que são administrados em combinação com diuréticos.

Ainda no mesmo estudo, o autor teve por objetivo determinar a causa da perda auditiva em crianças admitidas em UTIN e concluíram que há muitos fatores associados incluindo anoxia, hiperbilirrubinemia, uso de drogas ototóxicas e doenças. A significância da patogênese das várias causas da perda auditiva sensorineural ainda não é completamente esclarecida e existem muitas controversias. Estudos que tentaram identificar causas específicas da perda auditiva em neonatos de UTIN foram dificultados em função dos múltiplos fatores. Frequentemente, estas pesquisas selecionam grupos de alto risco, como crianças nascidas com 36 semanas gestacionais ou menos, são do tipo retrospectivo e realizadas com pequenos grupos de crianças.

Os resultados desse estudo mostram que recém-nascidos que permanecem em UTIN estão mais expostos a medicamentos ototóxicos do que os outros. Este tipo de medicação inclui os aminoglicosídeos, como a gentamicina e a kanamicina, e os diuréticos, como a furosemida. Perda auditiva ocasionada por substâncias ototóxicas, como a gentamicina e os diuréticos, são pouco frequentes e preveníveis. Estas substâncias podem danificar ou destruir as células ciliadas da cóclea, sendo as células ciliadas externas basais as mais vulneráveis, resultando em

perda auditiva sensorineural. A exposição a diversas substâncias causa perda auditiva irreversível e, para outras drogas, a perda pode ser reversível, desde que seja interrompido o seu uso.

No estudo, foi concluído que a perda auditiva ocasionada por uso de substâncias ototóxicas é do tipo sensorineural, freqüentemente bilateral, simétrica, atinge preferencial e primeiramente freqüências altas, é de graus variados e progressiva.

Foi ressaltado que a ingestão de substâncias otóxicas por mulheres grávidas podem resultar em perda auditiva de origem pré-natal. O período gestacional em que o uso de ototóxicos pode ocasionar maior danos à audição é o primeiro trimestre, especialmente entre a sexta e a sétima semana de gestação. Nesta condição, podem-se observar anormalidades otológicas, incluindo aplasia da orelha interna, danos às células ciliadas externas e internas, anormalidades de orelha média, ausência do VII e VIII pares cranianos, displasia do Órgão de Corti e decréscimo do número de células ganglionares. A perda auditiva condutiva poderá ocorrer, quando o uso de substâncias ototóxicas no período pré-natal ocasionar malformação dos ossículos da orelha média.

Alborch et al (2000), em estudo realizado por meio das EOAPDs em 40 orelhas de pacientes que realizaram tratamento com a droga ototóxica tobramicina, constataram significativa redução da amplitude das respostas.

De acordo com regulamento do JCIH (2000), foram consideradas indicadores de risco para perda auditiva em crianças recém-nascidas (até 28 dias de nascida) toda doença ou condição necessária de permanência de 48 horas ou mais em UTIN, entre outras.

Marlow et al (2000) elucidaram os antecedentes clínicos da perda auditiva sensorineural em crianças nascidas prematuras extremas. Realizaram um estudo do tipo caso-controle com 15 crianças de menos que 33 semanas de idade gestacional portadores de perda auditiva sensorineural, detectada com 9 meses de idade cronológica, e 30 controles.

As variáveis peri-natais foram avaliadas por regressão logística.

A média de peso para o grupo de estudo foi 960g e a do grupo-controle foi 1026g.

No grupo de casos, houve longo período de internação, intubação, oxigenoterapia, acidose e tratamento freqüente com dopamina e furosemida.

Os fatores associados à perda auditiva considerados relevantes foram: nível elevado de bilirrubina concomitante ao uso de netilmicina, nível elevado de creatinina juntamente com o uso de furosemida e o uso isolado de netilmicina .

De acordo com Cotanche, Hennig (2000), quando a capacidade de regeneração da cóclea foi descoberta, há 10 anos, foi desenvolvido um grande interesse sobre a audição. A idéia era que as células ciliadas pudessem ser produzidas em um epitélio maduro, mesmo após sofrer lesão por exposição a ruído ou por tratamento realizado com aminoglicosídeos. Isto induziu à possibilidade de regeneração também no Órgão de Corti. As células ciliadas foram regeneradas no epitélio do sistema sensorial vestibular do peixe, dos anfíbios, pássaros e mamíferos, mostrando a plasticidade das células ciliadas.

Relataram também que, ao se desenvolver uma nova célula, as conexões com o sistema nervoso central se restabelecem. As células ciliadas perdidas no tratamento feito com gentamicina realizado em pássaros, ocasionou perda em todas as células ciliadas e não foi alterada significativamente a distribuição ou o número de fibras do nervo radial.

Vohr et al (2000) pesquisaram a incidência de fatores de risco para perda auditiva em neonatos com permanência em UTIN e crianças em berçário comum.

Os dados foram coletados prospectivamente como parte de um estudo em colaboração multicêntrica para incrementar o conhecimento sobre triagem auditiva neonatal. Vários hospitais estiveram envolvidos neste processo.

No período de 1994 a 1996, 7179 crianças foram incluídas, sendo 4478 de alto risco com permanência em UTIN, 2348 crianças de berçário sem fatores de risco estabelecidos e 353 crianças de berçário com fatores de risco.

Foram estabelecidos 10 fatores de risco: história familiar de perda auditiva congênita; infecção congênita por TORCH; anomalias craniofaciais, incluindo anormalidades do meato acústico externo, nariz, pavilhão auricular e garganta; peso ao nascimento inferior a 1.500g; hiperbilirrubinemia com exsangüíneotransfusão; medicamentos ototóxicos, incluindo os aminoglicosídeos e

outros, usados em combinação com os diuréticos de alça; meningite bacteriana; APGAR de 0 a 4 no 1º minuto e 0 a 6 no 5º minuto; ventilação mecânica por cinco dias ou mais ou hipertensão pulmonar persistente; e síndromes genéticas que cursam com perda auditiva sensorineural ou condutiva.

Os resultados mostraram que 62,4% das crianças com permanência em UTIN tinham indicador de risco para surdez; entre os listados, 32,7% eram crianças normais sem risco de perda auditiva e 4,9% crianças normais com risco para perda auditiva.

Das mães, 14,7% eram adolescentes, 39,6% eram a primeira gestação, 73,7% realizaram pré-natal e 76,3% tinham plano de saúde.

As morbidades da mãe, como pré-eclâmpsia (8,9%), hipertensão (9,7%), uso de substâncias lesivas ou abortivos (13,4%), medicações prescritas (61,4%), foram mais freqüentes no grupo de crianças com risco de perda auditiva das UTIN e do berçário do que das crianças normais sem risco para perda auditiva.

A idade das mães variou de: menor de 20 anos (15,4%), 20 a 29 anos (48,0%), 30 a 34 anos (20%) e maior de 34 anos (14%).

No grupo de crianças da UTIN, o percentual do sexo masculino foi maior (55,9%) do que nas crianças normais do berçário (50%), do sexo masculino. Em relação ao peso: menor de 2.500g (32,7%), menor de 1.500g (11,1%) nas crianças de UTIN. Quanto ao capurro, com menos de 37 semanas, foram 36,9% e 53,5% eram prematuros; sendo 25,7% com 32 ou mais semanas, 27,8% com 33 a 36 semanas e 46,5% com 37 semana ou mais.

Idade concepcional em que as crianças foram testadas, menos que 30 semanas (0,1%), 30 a 34 semanas (15,7%), 35 a 39 semanas (51,2%), 40 a 44 semanas (29,8%) e menor ou igual a 45 semanas (2,9 %).

Para calcular a idade concepcional nos casos de prematuros, foi adicionada a idade cronológica à idade gestacional, sendo que um bebê que nasceu com 28 semanas de gestação e tem 16 semanas de nascido, sua idade concepcional é de 44 semanas. Este cálculo foi realizado, no caso da criança prematura, para realizar a teste auditivo. Nesse trabalho, foi observado que 15,8% das crianças de UTIN e 1,4% das crianças de berçário foram testadas com menos de 35 semanas de idade concepcional.

Dos bebês de berçário, 11,8% receberam alta com menos de 24 horas após o parto e 80,6% dos bebês de UTIN ficaram hospitalizados mais de

quatro dias. O tempo de hospitalização foi de um a dois dias (2,4%), três a quatro dias (16,5%), 5 a 10 dias (35,5%) e superior a 10 dias em 45,2% das crianças.

Das patologias e tratamentos realizados pelas crianças, 5,5% fizeram aspiração meconial, 1,5% teve asfixia, 5,2% hipóxia, 36,6% síndrome do desconforto respiratório, 7,5% displasia broncopulmonar, 1,1% com hidrocefalia, 6,2% hemorragia intraventricular, 7,0% retinopatia da prematuridade, 31,6% fizeram ventilação mecânica, respirador, por mais de cinco dias (16,4%) e 7,2% fizeram cirurgia.

História familiar de perda auditiva foi observada em 2,7%; para TORCH, foi 1,2%, sendo 12 casos de citomegalovírus, 10 de herpes e 5 de sífilis. Os casos de hiperbilirrubinemia com necessidade de exsanguíneotransfusão foram 1,6%. Na utilização de medicação aminoglicosídeo, a ocorrência foi de 44,4% e meningite bacteriana foi de 0,7%. O APGAR foi de 0 a 3 (12,4%), de 4 a 6 (23,1%), de 7 a 10 (60,7%), no 1º minuto. Para o 5º minuto foi de 0 a 3 (1,9%), de 4 a 6 (10,8%), de 7 a 10 (83,5%). Síndrome associada a perda auditiva foi encontrada em 1,8% dos casos.

O número de fatores de risco observados nas crianças de UTIN foi de um para 33,20% dos casos, um ou mais em 59,4% e igual ou mais de dois em 26,20% dos casos.

Brown et al (2001) analisaram a audição de neonatos com muito baixo peso por meio do exame PEATE. O resultado foi comparado com o de crianças nascidas a termo para determinar a prevalência de perda auditiva periférica e central em crianças nascidas com muito baixo peso.

No grupo de estudo, foram incluídos 70 bebês nascidos com peso menor do que 1.500g e idade gestacional de 24 a 35 semanas. O APGAR foi menor ou igual a oito, no 1º e 5º minutos. O PEATE foi realizado entre a 37 e 42 semanas de idade pós-concepcional.

O grupo-controle foi constituído por 22 neonatos com peso ao nascimento maior que 2.500g. Nenhum teve APGAR menor do que sete no 1º e 5º minuto ou anoxia, nenhum teve infecção intra-uterina ou pós-natal, ou malformação congênita. O PEATE foi realizado entre o 1º e 3º dia após o nascimento.

Houve diferença significativa entre a média de peso e idade gestacional entre os dois grupos.

O limiar do PEATE foi definido como a mínima intensidade de cliques que evocaram uma visível e reproduzível onda V. Sua análise foi realizada medindo-se a latência e amplitude das ondas I, III e V e os interpicos I-V, I-III e III-V. Os dados do PEATE foram comparados entre os grupos controle e estudo, realizando análise de variância.

No grupo-controle, a média de limiar do PEATE foi de 11 dBNA e no grupo de estudo foi de 18 dBNA, sendo significativa.

Dos 70 bebês do grupo de estudo, 10 tiveram limiar entre 30 e 50dBNA, quatro com limiar de 25dBNA e o restante teve limiar menor ou igual a 20dBNA. As latências da onda I e V nas crianças do grupo de estudo aumentaram significativamente. Os interpicos I-V apresentaram discreto aumento e o III-V teve aumento significativo.

No grupo de estudo, 14,3% (10/70) tiveram limiar elevado no PEATE, caracterizando comprometimento auditivo periférico, 17,1% (12/70), apresentaram alterações no PEATE, de origem central, e 4,3% (3/70) apresentaram alterações de origem periférica e central. A prevalência total de anormalidades no PEATE, ou comprometimento auditivo, foi de 27,1% (19/70).

Estas 19 crianças com o comprometimento auditivo apresentaram retardo de crescimento intra-útero, síndrome do desconforto respiratório, acidose metabólica, hiperbilirrubinemia e doenças pulmonares crônicas.

Nas crianças do grupo-controle, todos os limiares foram menores que 20dBNA. Muitos fatores poderiam ser potencialmente responsáveis pela perda auditiva, no entanto é difícil determinar precisamente a etiologia ou o responsável, isolando o fator de risco. Bebês nascidos com muito baixo peso têm uma alta prevalência de hiperbilirrubinemia, passam muito tempo expostos ao ruído de incubadoras, tem alto risco de exposição a antibióticos, que são potencialmente ototóxicos para o tratamento de infecções, e podem concomitantemente ter sido contaminados pelo vírus da rubéola.

A avaliação dos múltiplos efeitos dos fatores de risco estava fortemente relacionada às anormalidades encontradas no PEATE. A combinação dos fatores de risco tem alto grau de associação com a perda auditiva.

Ertl et al (2001), em trabalho do tipo caso-controle tiveram como objetivo estabelecer a possibilidade da hiponatremia neonatal desenvolver a perda auditiva.

A população foi de 164 prematuros e todos foram avaliados pelas EOATs com uma média de idade de 48,5 dias de idade. Em 32 crianças, ao serem repetidas as EOATs houve indício de que haveria perda auditiva sensorineural; então realizaram PEATE. Destes, nenhum tinha história familiar de perda auditiva, dismorfismo crânio-facial ou meningite e não tinha sido acometido por infecção congênita viral. Dos 32 casos, 10 passaram no PEATE e nos 22 restantes confirmou-se perda auditiva bilateral. Todos realizaram imitância acústica para descartar a possibilidade de perda condutiva. Estes 22 casos formaram o grupo de estudo, com média de peso de 1.425 ± 528 g e média de idade gestacional de $30,4 \pm 3,7$ semanas. O grupo-controle foi composto por 25 neonatos prematuros sem perda auditiva com média de peso: de 1.410 ± 280 g e média de idade gestacional de $31,1 \pm 2,1$ semanas.

As crianças do grupo de casos foram pareadas com as do grupo-controle por idade gestacional e peso ao nascimento e fatores perinatais associados a perda auditiva. Foi dada ênfase especial à hiponatremia, que é o nível de sódio no plasma menor que 135 mmol/L.

Os fatores de risco para surdez considerados foram: peso ao nascimento, idade gestacional, APGAR no 1º. e 5º. minuto, síndrome do desconforto respiratório (SDR), duração da terapia respiratória, hemorragia intraventricular, apnéia, retinopatia da prematuridade, uso de furosemida, antibióticos aminoglicosídeos, pressão arterial mínima e máxima, nível de bilirrubina, infecção peri-natal, terapia de infusão, permanência na incubadora e hiponatremia.

O uso mais freqüente entre os aminoglicosídeos é da netilmicina pois a toxicidade coclear desta é menor do que da amicacina, gentamicina e tobramicina.

A análise estatística foi realizada com o teste T de Student, comparando os grupos. O teste X^2 foi utilizado para computar as probabilidades.

Análise logística multivariável regressiva foi utilizada com valores de 0,05 usando o *software* para determinar melhor preditor para perda auditiva.

Foram diagnosticadas as perdas sensorineurais de grau leve (30dBNA) em 10 casos, moderado (50dBNA) em oito casos e severo (70dBNA) em quatro casos.

Houve incidência de 13,4% de crianças com perda auditiva sensorineural na população estudada (164 crianças).

Comparando o grupo de estudo com o controle, foram significantes: o APGAR no 1º. e 5º. minuto, pressão arterial, dose total de aminoglicosídeo, dose total de furosemida, tempo de permanência em incubadora e hiponatremia.

Usando a análise multivariável regressão logística, o risco potencial demonstra que o tratamento com aminoglicosídeo e a hiponatremia são as variáveis significativamente associadas com perda auditiva sensorineural em prematuros tratados em UTIN.

Os autores sugerem que a hiponatremia seja incluída como fator de risco para perda auditiva em crianças.

Hayes (2001) realizou pesquisa para determinar a prevalência da perda auditiva de acordo com cada fator de risco. A prevalência da perda auditiva observada foi de 11,7% em crianças com síndromes associadas a perda auditiva, 6,6% em famílias com história de perda auditiva, 5,5% em casos de meningite e 4,7% em casos de anormalidades craniofaciais. As crianças tratadas com antibióticos aminoglicosídeos apresentaram somente 1,5% de prevalência de perda auditiva. Analisando os indicadores de risco, como o uso de drogas ototóxicas, observou-se que 45% das crianças que permanecem em UTIN têm história de tratamento com aminoglicosídeo, e uma pequena percentagem usou outros antibióticos potencialmente ototóxicos, ocasionando perda auditiva.

Lonsbury-Martin et al (2001) destacaram que os aminoglicosídeos ocasionam pequena mas significativa redução nas EOAs de humanos. Observa-se diminuição das EOATs em pacientes submetidos a terapia com sulfato de amicacina por mais de 12 dias. A administração combinada de aminoglicosídeos e diuréticos de alça causa redução das EOAPDs em todos os níveis de estímulos em respostas auditivas de animais.

Ratynska et al (2001) realizaram investigação sobre a presença de específicos fatores de risco para perda auditiva e a correlação dos fatores de risco com a descrição das EOATs. Foram incluídos no estudo 71 neonatos de alto

risco, com base no questionário recomendado pelo JCIH, 1994. Cada neonato foi testado, utilizando-se EOATs com intensidade do estímulo em 70 dBNPS no modo linear e 84 dBNPS no modo não linear. Para cada caso, foram estabelecidas medidas de índices de correlação e a relação sinal/ruído (RSR) das EOATs nas frequências 1, 2, 3, 4 e 5 KHz nas duas orelhas. Fortes relações positivas e negativas foram encontradas entre os vários fatores de risco. Muitos fatores correlacionaram-se positivamente. Em dois casos as correlações com baixo peso, hiperbilirrubinemia, idade gestacional e hiperbilirrubinemia foram negativas. As relações mais fortes encontradas foram: idade gestacional e baixo peso; fatores perinatais e drogas ototóxicas; asfixia e drogas ototóxicas; e asfixia e incubadora. As causas genéticas; hemorragia ocasionando anemia severa; meningite e encefalite; e histórico familiar foram os fatores que não apresentaram nenhuma correlação com os outros fatores de risco.

Os resultados da RSR não mostraram significância na frequência de 5KHz. Para o grupo de recém-nascidos que usaram drogas ototóxicas a análise da RSR em 1KHz foi excluída. Nos neonatos que fizeram uso de drogas ototóxicas, os valores da RSR das OEATs foram significativamente decrescentes em relação aos neonatos que não têm este fator de risco presente.

Câmara (2002) pesquisou a presença das EOAPDs em neonatos usuários de aminoglicosídeos de uma mesma maternidade, onde o percentual de administração destas drogas na UTIN é de 60%. Todas as crianças estiveram expostas aos mesmos fatores de risco para perda auditiva sensorineural. Do grupo I, participaram 21 crianças que fizeram uso dos aminoglicosídeos, sendo 71,4% de gentamicina, 9,5% de amicacina, 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%. 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 ambos os ouvidos, 14,3% de presença unilateral e 23,8% de ausência em ambos os ouvidos. No grupo II, 78,6% apresentaram EOAPDs em ambos os ouvidos, 2,4% presente em um ouvido e 19,0% ausente em ambos os ouvidos.

Segundo o Comitê Estadual para Normatização do Uso Racional de Antimicrobianos, da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (2002), a cefotaxima e ceftazidima podem causar reações de nefrotoxicidade e estas drogas em uso associado a aminoglicosídeos e furosemida aumentam o risco de nefrotoxicidade. Aquele Comitê também relatou que o uso da ceftriaxona não é aconselhável em recém-nascidos, pois esta se liga às proteínas séricas, podendo deslocar a bilirrubina, e que seu uso associado a aminoglicosídeos e furosemida pode ocasionar nefrotoxicidade. Em relação ao fármaco anfotericina B, foi descrito que sua interação com aminoglicosídeos aumenta o efeito nefrotóxico. Quanto ao uso de sedativos interagindo com aminoglicosídeos, esta associação possibilita o aumento da depressão respiratória. O Comitê alerta para as reações adversas freqüentes da vancomicina, como nefrotoxicidade e ototoxicidade, relacionadas à administração de altas doses, e para o uso associado a aminoglicosídeos, potencializando a nefrotoxicidade de ambas as drogas.

Garcia et al (2002) realizaram estudo com o objetivo de avaliar a função auditiva periférica de recém-nascidos a termo e pré-termo adequado para a idade gestacional (AIG) e pequeno para a idade gestacional (PIG); e por meio da pesquisa das EOATs, identificar a influência das variáveis: idade gestacional; peso ao nascimento e tipos de tratamento ligados à tecnologia de assistência; tais como ventilação mecânica, administração de medicamentos ototóxicos e permanência em incubadora.

O grupo de estudo foi constituído por crianças de menos de 37 semanas ao nascimento e o grupo-controle formado por crianças com 37 ou mais semanas. O total de crianças foi de 157, sendo 43 a termo (Grupo I) e 114 pré-termo. Dos 114 pré-termo, 79 eram AIG, formando o grupo II e 35 eram PIG, fazendo parte do grupo III.

Foram realizadas as EOATs e considerada-as presentes, de acordo com os critérios de presença em três das cinco bandas de freqüência, com amplitude de resposta RSR igual ou superior a 3dBNPS e reprodutibilidade maior ou igual a 60% nas bandas centradas em 800 e 1600Hz; e quando a amplitude foi igual ou superior a 6dBNPS.

Quando da realização das EOAPDs, a intensidade utilizada foi de 70dBNPS para f1 e f2, mantendo a relação 1,22 e f2 maior do que f1. O resultado foi apresentado em forma de audiococleograma.

Os resultados encontrados foram: para o grupo I, 88,4% passaram nas EOATs antes da alta hospitalar, 5% não compareceram ao retorno e 95% passaram no retorno. Para o grupo II, 77,8% passaram antes da alta hospitalar, 18,4% não passaram e 3,8% não compareceram ao retorno. No grupo III, 83,0% passaram antes da alta hospitalar e 17,0% não passaram antes da alta hospitalar.

Foi estatisticamente significativa a diferença entre passar e não passar para os grupos I e III; e II e III.

No grupo II, houve sete casos de perda condutiva e quatro sensorineurais. No grupo III, foram dois casos de perda condutiva e uma sensorineural.

O diagnóstico foi confirmado com PEATE e a conduta foi encaminhamento para o otorrinolaringologista (ORL) e habilitação.

Do total de orelhas, 314, 74,8% passaram e 39 (12,4%) não passaram antes da alta hospitalar; 20 orelhas (8,9%) passaram no retorno, 0,7% não passaram e 3,2% não retornaram.

Considerando o uso de medicação ototóxica, os autores verificaram que, para a resposta não passar, na triagem auditiva, a diferença foi significativa entre os grupos I e II; I e III.

Como conclusão, foi observado que a prematuridade constitui um fator de risco em potencial para a presença de alteração auditiva, tanto para o grupo de prematuro geral, quanto para os grupos divididos pela classificação de peso ao nascimento e idade gestacional. A probabilidade ou chance de prematuros terem alteração auditiva foi sempre maior do que para os a termo, 2 a 29,9 para 1.000, para perda auditiva sensorineural, e 10,4 a 47,6 para 1.000 para perda auditiva condutiva. As crianças de baixo peso eram mais difíceis de testar e necessitaram ser acompanhadas por mais tempo. A incubadora, a medicação ototóxica e a ventilação mecânica foram fatores que influenciaram nas respostas das EOAs nos grupos de prematuros, principalmente os PIG.

De Hoog et al (2003) investigaram as chances de desenvolvimento da perda auditiva sensorineural com a exposição a tobramicina e vancomicina.

Foi realizada avaliação da audição por meio do PEATE, em 625 crianças, das quais, 45 falharam na triagem auditiva. A administração da droga foi analisada nos prontuários.

Tobramicina, vancomicina e furosemina e suas combinações foram estudadas no que concerne a duração do tratamento, dose total e níveis séricos de concentração dos antibióticos. No resultado do estudo, concluiu-se que o uso de medicação ototóxica não é o fator de risco mais provável. Os autores recomendaram acompanhamento audiométrico para estes casos e análise posterior.

Lima (2003) descreveu que a amicacina é um medicamento de eleição no tratamento de curta duração de infecções graves por bactérias gram-negativas e algumas gram-positivas sensíveis a este antibiótico, e que essa droga tem potencial nefrotóxico, ototóxico e neurotóxico. Referiu também que a interação medicamentosa dos aminoglicosídeos com as penicilinas ocasiona sinergismo de ação antibacteriana, pois as penicilinas agem sobre a síntese da parede celular, aumentando a permeabilidade aos aminoglicosídeos. Sobre as cefalosporinas de terceira geração, relatou que a cefotaxima é utilizada no tratamento de infecções bacterianas agudas e crônicas e que a ceftazidima deve ser utilizada cuidadosamente em pacientes tratados com aminoglicosídeos e furosemina.

Azevedo (2004) descreveu que os indicadores de risco para perda auditiva mais frequentes em neonatos da UTIN do Hospital São Paulo foram: medicação ototóxica (46%); baixo peso ao nascimento ou recém-nascido PIG (28,4%); asfixia (14,6%); ventilação mecânica prolongada (14,6%); infecções congênitas (9,7%); hemorragia ventricular (8,3%); hiperbilirrubinemia (8,3%) e alterações craniofaciais (4,9%).

ESTUDOS DAS MUTAÇÕES GENÉTICAS NÃO SINDRÔMICAS COMO CAUSA DA PERDA AUDITIVA

Casano et al (1999) referiram que a ototoxicidade dos aminoglicosídeos é uma das causas mais comuns da perda auditiva adquirida. Altos níveis séricos de aminoglicosídeos ou administração direta na orelha interna, nos

casos de pacientes portadores de doença de Menière, ocasionam lesões do sistema vestibulococlear.

Muitas vezes, pacientes que adquirem perda auditiva após o uso de aminoglicosídeos não têm história de uso de grandes quantidades de doses de aminoglicosídeo, sugerindo poder haver uma suscetibilidade genética.

Algumas famílias têm história de casos de perda auditiva após o uso de aminoglicosídeo.

Em 1993, foi descoberta uma mutação mitocondrial no gene 12S (RNA rRNA) na posição 1555, identificada como causa da indução da perda auditiva após o uso de aminoglicosídeo em três famílias chinesas, com 15 membros surdos. Nos anos seguintes, outras famílias foram identificadas no Japão, Zaire, Mongólia e Espanha. O resultado mais dramático foi de uma família da Espanha, com 40 membros portadores da perda auditiva após uso de aminoglicosídeo.

Em alguns casos, foi observado que a mutação A1555G causou a perda auditiva sem a exposição ao aminoglicosídeo e, em outros, o uso de aminoglicosídeo precipitou o aparecimento da perda auditiva.

Nos Estados Unidos, o uso de aminoglicosídeos só é recomendado para os casos de infecção severa e não é comum encontrar famílias portadoras de perda auditiva após o uso de aminoglicosídeo. Em 41 casos com perda auditiva após uso de aminoglicosídeos analisados nos Estados Unidos, sete apresentaram a mutação A1555G.

Os autores relataram, ainda, haver casos em que o paciente adquire a perda auditiva após pequenas doses de aminoglicosídeo e não é portador desta mutação, existindo a possibilidade de outras mutações serem responsáveis por este fato.

Em estudo realizado pelos autores citados, foi analisado o gen mitocondrial 12S rRNA, em 35 chineses com perda auditiva induzida por aminoglicosídeo e não portadores da mutação A1555G.

Os resultados revelaram duas outras mutações mitocondriais associadas à perda auditiva não sindrômica: A7445G e C7442.

O mecanismo que faz com que os portadores da mutação A1555G sejam susceptíveis ao aminoglicosídeo é desconhecido; o mecanismo

postulado é de que a mutação torna orRNA mais semelhante à bactéria, onde a ação bactericida do aminoglicosídeo vai agir.

Foi importante ressaltar que, após o uso de aminoglicosídeo por indivíduos portadores da mutação A1555G, a lesão auditiva pode acontecer após muitos anos.

COHN, KELLEY (1999) DESCREVERAM QUE A MUTAÇÃO NO GENE DA CONEXINA 26 É A CAUSA DE SURDEZ MAIS COMUM NA POPULAÇÃO EUROPÉIA E AMERICANA. A MUTAÇÃO 35DELG É RESPONSÁVEL PELA MAIORIA DESTAS PERDAS AUDITIVAS, NA FORMA AUTOSSÔMICA RECESSIVA.

A mutação no gene GJB2 também está associada com perda auditiva não síndrômica dominante.

A perda auditiva de origem genética não síndrômica recessiva pode ser de grau leve a profunda, pode ser progressiva e assimétrica, sendo a perda profunda simétrica a mais comum.

Cohn et al (1999) propuseram estudo com o objetivo de apresentar novos dados clínicos sobre o tipo mais comum de perda auditiva não síndrômica e mostrar o impacto disto na triagem auditiva.

A causas genéticas representam pelo menos 50% dos casos de perda auditiva. A maioria é do tipo não síndrômica, aproximadamente 80%, com causa autossômica recessiva. O número de diferentes *locus* genéticos envolvendo perda auditiva não síndrômica é estimado em 20 a 150. O primeiro a ser descoberto foi chamado DFNB1, que posteriormente foi mostrado que era atribuído a uma mutação na conexina 26 (Cx26), gene do cromossomo 13.

Somente a mutação no gene da Cx26 é responsável por aproximadamente 50% de todos os casos de perda auditiva sensorioneural na infância.

Uma mutação chamada 35 delG é responsável por mais da metade das patologias ocasionadas pela mutação Cx26. Uma segunda mutação é a 167delT, que foi detectada somente na América.

Nesse trabalho, foram apresentados sintomas clínicos de 46 casos da Cx26 associada à perda auditiva, para definir melhor o prognóstico, o aconselhamento genético e o valor do exame da Cx26.

O critério de inclusão foi de dois ou mais indivíduos com perda auditiva sensorioneural não síndrômica, sem história de perda auditiva na família, pais tios ou tias.

Foram testadas 68 famílias e apenas 46 pessoas de 24 famílias apresentaram a mutação na CX26. Foram realizados exames vestibulares, PEATE e tomografia computadorizada (TC), em todos os casos.

A perda auditiva foi determinada de acordo com a melhor orelha. Foi considerada perda assimétrica quando houve diferença de 10dBNA em três frequências, 15dBNA em duas frequências e 20dBNA em uma frequência.

Dos casos portadores de mutação, 16 eram 35delG, três eram 167delT e 5 heterozigotos. A maioria tinha ancestrais europeus.

Os graus da perda auditiva sensorioneural, de acordo com a mutação 35delG (homozigotos), foram: 11 casos de perda auditiva profunda, nove casos de grau severo a profundo, um caso de moderado a severo, um caso com grau leve a severo, um caso com perda auditiva moderada e quatro com perda de leve a moderada.

Na mutação 167delT (homozigotos), foram: dois casos de perda auditiva profunda, três de grau de severo a profundo e um de moderado a severo.

Os graus das perdas auditivas sensorioneurais, de acordo com a mutação 35delG (heterozigotos), foram: quatro casos de grau profundo, um de severo a profundo, um caso de grau severo e três casos de moderado a severo.

Foram comparadas as médias de limiares nas duas categorias genótípicas, obtendo-se 86,7dBNA para 35delG, 100,8dBNA para 167delT e 94,5dBNA para 35delG heterozigoto.

Para a perda auditiva progressiva, foram cinco casos de 35delG, dois de 167delT e três de 35delG heterozigoto.

Na perda auditiva estável, foram 14 para 35delG, dois para 167delT e um para 35delG heterozigoto.

Os casos de perda auditiva flutuante foram três para 35delG, nenhum para 167delT e nenhum para 35delG heterozigoto. Aproximadamente metade dos genótipos mostrou perda auditiva assimétrica.

Na TC não foi encontrada nenhuma malformação. A CX26 parece estar envolvida com a reciclagem de potássio na cóclea.

Foi confirmada neste estudo a característica não síndrômica da mutação, pois somente a perda auditiva foi diagnosticada.

Muitos destes casos são candidatos ao implante coclear, por volta dos 24 meses. A triagem neonatal com o teste da mutação 35delG será uma importante medida de saúde pública, juntamente com os exames de EOAs e PEATE.

SARTORATO ET AL (2000) DESCREVERAM QUE NO BRASIL, EM SUA MAIORIA, OS CASOS DE PERDA AUDITIVA ESTÃO RELACIONADOS A INFECÇÃO CONGÊNITA (PRINCIPALMENTE RUBÉOLA), ANOXIA PERINATAL E MENINGITE, PORÉM A PROPORÇÃO DE CAUSAS GENÉTICAS TENDE A CRESCER COMO RESULTADO DAS MELHORIAS DOS CUIDADOS À SAÚDE. UMA ESPECÍFICA MUTAÇÃO, 35DELG, É RESPONSÁVEL POR 50% DOS CASOS DE PERDA AUDITIVA NÃO SINDRÔMICA. A MUTAÇÃO 35DELG NO GENE GJB2 É A MAIS FREQUENTE EM POPULAÇÕES CAUCASÓIDES.

Lerer et al (2001) identificaram duas famílias onde havia heterozigotos e homozigotos para a mutação 35delG.

Segundo Laer, Camp (2001), o aparato auditivo é um sistema complexo que necessita de interação com muitas proteínas e é esperado que defeitos em muitos genes possam ocasionar perda auditiva. Revelaram que estudos epidemiológicos indicam que a perda auditiva não síndrômica de origem heterogênica, existe em mais de 100 genes. Atualmente 70 genes já foram identificados.

Uma em cada 1.000 crianças nasce com perda auditiva permanente ou desenvolverá perda auditiva sensorineural de severa a profunda antes de desenvolver a fala. Nos países desenvolvidos, 50% das perdas auditivas permanentes em crianças são atribuídas a causas genéticas. A maneira mais comum de transmissão da perda auditiva em crianças é autossômica recessiva. Apenas 15% dos casos são estimados como autossômicos dominantes. É estimado que aproximadamente 30% das perdas auditivas em crianças são síndrômicas e 70% são não síndrômicas.

Muitas síndromes foram descritas, com perda auditiva fazendo parte do quadro clínico. O modo de transmissão das síndromes: Alport, Waardenburg, Treacher-Collins é autossômico dominante e autossômico recessivo

para: Usher, Pendred. Em algumas síndromes, a perda auditiva é apenas uma consequência ou o menor sintoma, como na neurofibromatose, Hunter, Hurler, Crouzon e Cockayne.

A perda auditiva sensorineural pré-lingual é predominantemente autossômica recessiva. O aspecto molecular da perda auditiva genética não havia sido explorado até os anos 1990. Foi muito importante a análise genética em família de casamentos consangüíneos, e trouxe mais informações.

As perdas auditivas determinadas geneticamente, não sindrômicas, são, na maioria, do tipo sensorineural, algumas progressivas, outras mais em frequências altas e outras mais em baixas de grau moderado e de severo a profundo. A alteração genética no *X-linked loci* ocasiona perda auditiva mista.

Nem todas as alterações genéticas ocorrem no núcleo da célula do DNA, pois uma pequena parte pode ser encontrada na mitocôndria. Cada mitocôndria contém de dois a 10 cromossomos mitocondriais e cada célula contém centenas de mitocôndrias. O DNA mitocondrial é exclusivamente materno. As mutações mitocondriais são associadas com perda auditiva sensorineural (PASN).

Castillo et al (2002) relataram que a mutação no gene da conexina 26 (GJB2) no cromossomo 13q12 é responsável por mais de 50% dos casos de surdez pré-lingual não sindrômica por herança autossômica recessiva. De 10% de 42% de casos portadores da mutação no gene GJB2 apresentam apenas um alelo mutante.

Os dados deste estudo comprovam que o *locus* dos genes GJB2 e GJB6 são muito complexos e a perda de qualquer um dos quatro alelos resulta em perda auditiva, ou seja, pacientes com perda auditiva pré-lingual podem ser homozigotos, inativando o gene GJB6 ou heterozigoto para ambos.

Houve 67% dos casos de surdez na Espanha e em Cuba, portadores da mutação no gene GJB2. Nos indivíduos normais não foi encontrada a mutação ou deleção.

Engel-Yeger et al (2002) analisaram cinco pacientes com perda auditiva pré-lingual sensorineural profunda bilateral, sendo eles não-portadores da mutação no gene GJB2. Foram estudados outros genes, em particular o GJB6, pela similaridade com o GJB2, e foi encontrada uma deleção em três dos cinco casos.

LLOYD-PURYEAR, FORSMAN (2002) ACREDITAM QUE A TRIAGEM DAS MUTAÇÕES GENÉTICAS PROVAVELMENTE NÃO EXISTA EM UM FUTURO IMEDIATO E NÃO É POR CAUSA DA LIMITAÇÃO EM TECNOLOGIA, MAS POR FALTA DE CONHECIMENTO SUFICIENTE.

Oliveira et al (2002) relataram resultado de pesquisa realizada com famílias de surdos, onde 22% apresentaram mutação no gene GJB2.

Nos casos de surdez familiar, 50% eram portadores da mutação e, em casos esporádicos, 11,5% eram portadores da mutação.

Esta mutação está presente em 10 a 20% das famílias que apresentam perda auditiva.

Sartorato, Guerra (2002) realizaram pesquisa da mutação do gene da conexina 26 em 620 recém-nascidos de uma cidade do interior de São Paulo, tendo revelado a presença de seis heterozigotos, o que permitiu estimar uma frequência aproximada de 1:100. Compararam esta frequência com pesquisas realizadas na Itália, onde foi encontrado 1:32, em Portugal, em torno de 1:40 e na Espanha, 1:45.

Revelaram também que a prevalência de surdos homozigotos para 35delG deve ser maior do que a de portadores de fenilcetonúria (1:10.000), que pode ser detectada pelo “teste do pezinho”. A mutação 35delG também pode ser diagnosticada ao nascimento a partir de uma gota de sangue em papel, pela técnica de reação em cadeia da polimerase (RCP) alelo-específico.

Indivíduos homozigotos para mutações do gene da conexina 26 apresentam surdez pré-lingual profunda. Sabe-se que, ao nascimento, o fenótipo pode variar de audição normal a surdez profunda. Graus diferentes de surdez podem ser observados em indivíduos de uma mesma família com o mesmo genótipo. O grau de surdez não pode ser predito com base nas mutações encontradas no gene da conexina 26.

A grande dificuldade em relação ao aconselhamento genético de indivíduos portadores de mutação no gene da conexina 26 é o fato de, em aproximadamente 40% desses casos, a mutação ser detectada em apenas um dos alelos.

Várias hipóteses foram formuladas para explicar a surdez associada à mutação em somente um dos alelos, como a existência de mutações

em regiões não codificadas do gene GJB2, afetando sua expressão; mutações em outros genes (incluindo genes da família das conexinas) interagindo com o alelo normal do gene GJB2 e, portanto, resultando no fenótipo deficiente; e relação causal, e não, entre a mutação no gene GJB2, que não estaria, portanto, relacionado à surdez nesses casos.

A segregação educacional e social determinada pela dificuldade de comunicação faz com que esses indivíduos se identifiquem uns com os outros, e haja, portanto, uma tendência ao casamento dentro do grupo.

Os benefícios da triagem de mutações no gene da conexina 26 tendem a se refletir na saúde pública, por meio de detecção precoce da surdez; tratamento precoce; acompanhamento no caso de surdez progressiva; e diagnóstico preditivo, identificação de indivíduos com a mutação, mesmo antes de manifestar a surdez.

Considerando uma família com filho surdo por mutações nos dois alelos do gene GJB2, o risco de ocorrência na irmandade é de 25%.

ENGEL-YEGER ET AL (2003) ESTUDARAM AS ALTERAÇÕES NAS CÉLULAS CILIADAS EXTERNAS OCASIONADAS PELA MUTAÇÃO NO GENE DA CONEXINA 26 POR MEIO DAS EMISSÕES OTOACÚSTICAS.

Foram incluídos 8.500 indivíduos de uma vila com alta incidência de casamentos consanguíneos. Nesta vila, 1% da população apresenta perda auditiva sensorineural profunda não sindrômica. Muitos destes casos apresentam a mutação 35delG.

Nas EOAPDs, comparando portadores e não portadores da mutação, com audição normal, houve diferença significativa nas amplitudes das emissões, sendo o resultado maior para os casos de não-portadores.

Quanto ao PEATE, não houve diferença significativa entre os grupos de portadores e não-portadores da mutação em relação às latências das ondas.

Concluiu-se que a mutação 35delG afeta as células ciliadas da cóclea, mais provavelmente na reciclagem de potássio, mesmo na ausência da perda auditiva, no caso dos heterozigotos, não-portadores da perda auditiva.

Segundo Pandya et al (2003), aproximadamente metade dos casos de perda auditiva em crianças e atribuídas a fatores genéticos.

As formas não sindrômicas são responsáveis por aproximadamente 67% das surdez genéticas. Uma síndrome especificamente pode ser identificada em 33% dos casos. Os casos de transmissão autossômicos recessivos são 77% e de transmissão autossômicos dominantes são 22%.

Aproximadamente 70 genes que originam perda auditiva não sindrômica já foram localizados. Somente a mutação do gene GJB2 explica 50% a 80% das surdez não sindrômicas e 10% a 37% das perdas têm causas desconhecidas.

Uma mutação em particular, a 35delG, é responsável por aproximadamente 70% de todas as mutações recessivas do gene. Esta mutação é mais freqüente em caucasianos e o grau da perda é preferencialmente profunda bilateral. A mutação no gene da conexina 26 apresenta maior freqüência de perda auditiva profunda e maior em freqüências altas.

Cryns, Camp (2004) relataram que fatores genéticos são responsáveis por mais de 50% de todas as causas de perdas auditivas na infância e as perdas auditivas que surgem depois desta fase têm causas genéticas associadas a fatores ambientais.

As alterações genéticas, ligadas ao cromossomo X e mitocondriais são responsáveis por 1% e 2% das perdas auditivas, respectivamente. Atualmente mais de 70 *locus* das perdas auditivas não-sindrômicas já foram identificados e 37 genes responsáveis.

Quanto às causas da surdez, os genes podem ser divididos em grupos e classes diferentes, incluindo componentes cytoskeletal, componentes da matriz extracelular, moléculas envolvidas na manutenção da homeostase iônica, fatores de transcrição, receptores e seus ligamentos, tráfego de proteína celular, moléculas pertencentes a cada família e genes com função desconhecida.

A mutação mais comum é a do gene GJB2, moléculas envolvidas na manutenção da homeostase iônica da proteína conexina 26, no *locus*- DFNA3, DFNB1, HI associado com doenças de pele. Seu efeito encontra-se na orelha interna, ligamento espiral, limbo espiral, estria vascular, entre o suporte das células.

Quanto às moléculas envolvidas na manutenção da homeostase iônica, observou-se que as ondas sonoras induzem a deflexão dos estereocílios contra a membrana tectória e como consequência, são abertos canais de transdução, proporcionando a saída de cátions, especialmente ions potássio,

provenientes da endolinfa, resultando na despolarização das células. Após a indução de potássio, as células são solicitadas a remover o excesso do mesmo e reciclá-lo de volta à endolinfa. Esse processo de reciclagem é necessário para repolarizar as células, para minimizar possíveis efeitos citotóxicos nas células ocasionados pela alta concentração de potássio e para manter a alta concentração de potássio na endolinfa da cóclea. O funcionamento iônico correto da orelha interna é mantido pelo canal de potássio e pelas “*gap junctions*”. “*Gap junctions*” são canais intercelulares que possibilitam a passagem de pequenos íons e metabólitos. Um canal intercelular completo é resultado da associação de duas metades de canais, conexões, e cada conexão é composta por seis subunidades de conexina. Conexinas são proteínas com quatro domínios transmembranáceos representados por uma grande família de genes. O GJB2 e GJB6 são da mesma família dos genes da surdez.

Outra mutação comum é a mitocondrial. As mitocôndrias são provedoras de energia das células, e elas têm seu próprio genoma.

O DNA mitocondrial humano incorpora 13 subunidades do complexo respiratório presente na mitocôndria. A desordem na mitocôndria, freqüentemente, manifesta por si só nos tecidos que necessitam de muita energia, como músculos e nervos.

Sendo a cóclea muito dependente do metabolismo respiratório, não é surpresa que a perda auditiva seja freqüente em doenças mitocondriais.

As mutações mitocondriais foram identificadas em várias formas de síndromes. Foram identificadas cinco mutações mitocondriais homoplásmicas em herança materna não sindrômica relacionadas a perda auditiva, a 1555A→G, que é a mais freqüente, 7445A→G, 7472→C, 7510T→C e 7511T→C.

A mutação 1555A→G está relacionada à suscetibilidade a aminoglicosídeos, tendo sido observada em famílias portadoras de perda auditiva não sindrômica e a partir do uso de aminoglicosídeos, induzindo ototoxicidade.

Kiemens et al (2004) relataram que a perda auditiva de origem genética afeta uma em cada 2000 crianças. Aproximadamente 80% não apresentam nenhum outro sintoma, e dizem que os membros da família das conexinas, Cx26, Cx30, Cx43, estão fortemente associados com perda auditiva sensorineural.

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento do Estudo

A pesquisa realizada foi analítica etiológica retrospectiva, do tipo caso-controle, aninhado em estudo de coorte, realizada em recém-nascidos de alto risco prematuros com permanência mínima de 48 horas em UTIN.

A investigação de caso-controle foi realizada a partir de uma coorte para garantir a fidedignidade dos dados coletados, neutralizar a ação dos fatores que confundem a interpretação, permitindo tratar com propriedade a relação entre causa (fármacos ototóxicos) e efeito (perda auditiva sensorineural).

3.2 Seleção da Amostra

Os grupos de casos e controles foram formados de recém-nascidos de alto risco nascidos vivos na Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC) maternidade pública da Universidade Federal do Ceará (44,4% dos casos), no Hospital César Cals (48,4% dos casos) e no Hospital Waldemar Alcântara (3,2% dos casos), também públicos e de referência em todo o Estado do Ceará, todos estes fazendo parte do Sistema Único de Saúde (SUS). Também foram incluídos casos de cinco maternidades particulares (4,0% dos casos). Os casos selecionados foram os diagnosticados como portadores de perda auditiva sensorineural de qualquer grau.

Os critérios de exclusão para a seleção dos casos que participaram do estudo foram:

- crianças com audição normal;
- crianças com perda auditiva condutiva, neural ou mista de qualquer grau; e
- crianças portadoras de síndrome genética e ou malformações em geral.

Os controles tiveram como critérios de inclusão audição normal, excluindo-se as crianças portadoras de síndrome genética e ou malformação.

O número de crianças selecionadas para a coorte foi calculado baseando-se na prevalência de 5% da perda auditiva sensorineural em recém-nascidos de alto risco (crianças nascidas com peso inferior a 2.500 gramas), e no

número de perdas no acompanhamento de 30%, estatísticas constatadas em estudo realizado pela pesquisadora, na MEAC. Foram acompanhados 313 recém-nascidos de alto risco, dos quais 61 foram excluídos por não comparecerem às consultas de acompanhamento, um faleceu no transcorrer do estudo e um outro ficou dependente de O₂, não podendo se deslocar para as demais avaliações. As 250 crianças que concluíram o estudo nasceram de 31 de outubro de 2002 a 29 de dezembro de 2003 e iniciaram o acompanhamento após a alta hospitalar, de 24 de abril de 2003 a 15 de março de 2004.

Do total de 250 crianças que finalizou o estudo, em 29 (11,60%) foi definido o diagnóstico de perda auditiva sensorioneural, estas formando o grupo de casos. O restante, 221 (88,40%) configurou o grupo-controle. (Quadro 1)

QUADRO 1 – DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO EM RELAÇÃO AO GÊNERO

	Masculino		Feminino		Total	
	N	%	N	%	N	%
Casos	19	65,5	10	34,5	29	100
Controles	106	48,0	115	52,0	221	100
Total	125	50,0	125	50,0	250	100

3.3 Caracterização da Amostra

Os dados sócio econômicos revelaram que a média de idade das mães foi de 26,14 anos, variando de 13 a 48 anos. A média de idade dos pais foi mais elevada, de 30,03 anos, variando de 15 a 72 anos. A escolaridade da mãe foi em média da 6^a. a 8^a. série, havendo 36,8% delas com 2^o. grau completo e apenas 5,6% com nível superior.

Quanto à profissão da mãe, 70,8% exerciam atividade do lar e 5,2% eram professoras; das 66 que estavam empregadas, 56,0% ganhavam entre um e dois salários mínimos e 27,2% menos de um salário mínimo.

A profissão dos pais foi 13,8% de comerciantes, 11,9% de operários e 66,5% outras profissões. Foram registrados 46 pais desempregados, e,

dos com rendimentos, 70,6% ganhavam entre um e dois salários mínimos, e 11,3% menos de um salário mínimo.

Quanto à infra-estrutura de moradia das crianças, a média de número de cômodos foi de 5,2 e o número de pessoas residentes na casa foi de 4,7. As residências que possuíam sistema de esgoto representaram 73,2%.

3.4 Etapas do Estudo

Na primeira etapa do estudo, após a alta hospitalar, foram realizadas coleta de dados, triagem auditiva por emissões otoacústicas- produto de distorção, timpanometria, pesquisa do reflexo cócleo-palpebral e coleta de sangue para estudo genético.

Na segunda etapa do estudo, três meses após a alta hospitalar, foi realizada outra coleta de dados, a respeito das intercorrências neste período, triagem auditiva por emissões otoacústicas-produto de distorção, pesquisa do reflexo cócleo-palpebral e timpanometria.

Na terceira etapa do estudo, 6 meses após a alta, foi realizada mais uma coleta de dados, quanto às intercorrências neste período, triagem auditiva por emissões otoacústicas-produto de distorção, timpanometria, pesquisa do reflexo cócleo-palpebral e audiometria com reforço visual. Nos casos com suspeita de perda auditiva, foram realizados também o potencial evocado auditivo de tronco encefálico e emissões otoacústicas por estímulos transientes.

3.5 Coleta de Dados

As informações foram obtidas e registradas pela pesquisadora em todas as etapas das coletas de dados, em consultório particular.

Primeira Etapa

Coleta de dados em prontuários e com as mães

Foi utilizado instrumento de coleta de dados da pesquisa, obtendo-se informações do prontuário, nos serviços de arquivo médico de cada hospital e com as mães ou responsáveis pela criança.

O cálculo da dosagem total dos fármacos administrados foi feito, analisando-se a prescrição diária, transformando este total em mg de acordo com a concentração por mL de cada um. A concentração de cada fármaco foi obtida no protocolo de fármacos das maternidades.

Instrumento de coleta de dados (anexo N^o. 1)

- a. Identificação
- b. Antecedentes Gestacionais
- c. História Familiar
- d. Características de saúde e morbidade da criança
- e. Avaliação Auditiva
- f. Acompanhamento

Segunda Etapa

Coleta de informações com a mãe ou responsável

Foi utilizado questionário para coleta de informações, realizado com a mãe ou responsável pela criança, três meses após a alta hospitalar. Este retorno acontecerá em consultório particular da pesquisadora. O questionário foi aplicado pela própria autora.

Questionário de acompanhamento

Três meses após a alta hospitalar (anexo N^o.1)

- a. Saúde e morbidade da criança
- b. Avaliação auditiva
- c. Acompanhamento

Terceira Etapa

Coleta de informações com a mãe ou responsável

Foi utilizado questionário para coleta de informações, realizado com a mãe ou responsável pela criança seis meses após a alta hospitalar.

Questionário de acompanhamento

Seis meses após a alta hospitalar (anexo N^o.1)

- a. Saúde e morbidade da criança
- b. Avaliação auditiva
- c. Acompanhamento

3.6 Avaliação Auditiva

Todos os testes foram realizados em clínica particular, pela pesquisadora. A criança permaneceu no colo da mãe, mantendo-se tranqüila ou dormindo. O ambiente manteve-se silencioso.

Foram seguidas todas as normas de biossegurança contra infecção, adotadas em serviços de saúde.

Para iniciar os testes, o meato acústico externo foi inspecionado, com otoscópio marca *Riester*, visualizando seu tamanho e presença de secreção ou vernix. Esta observação também permitiu estimar o tamanho ideal da oliva a ser conectada na sonda para perfeita vedação do meato acústico externo. Foram utilizadas uma oliva para cada orelha, cuidadosamente desinfectadas.

Quando a criança apresentou resultado alterado, foram feitos os devidos encaminhamentos de acordo com cada caso.

3.6.1 Emissões Otoacústicas - Produto de Distorção - EOAPDs

Este procedimento de avaliação auditiva foi realizado em todas as etapas da pesquisa por meio da captação das emissões otoacústicas - produto de distorção. Trata-se de uma análise do funcionamento da orelha interna com maior especificidade. Foram apresentados dois tons puros (F1 e F2) com frequências sonoras próximas, que viajam pelo meato acústico externo e orelha média até a cóclea, onde um terceiro tom puro é gerado nas células ciliadas externas. Este

terceiro tom puro referido é o produto da distorção (PD) ou produto da intermodulação dos dois tons puros apresentados.

Foi utilizado o equipamento GSI 60 *Distortion Product Otoacoustic Emissions System*, da marca Grason Stadler.

O equipamento permaneceu no consultório particular da pesquisadora, onde os exames foram realizados.

Os parâmetros para a realização do teste, configuração do equipamento e critérios clínicos de análise de respostas, encontram-se nos quadros 2, 3 e 4.

QUADRO 2 – PARÂMETROS PARA REALIZAÇÃO DO TESTE EOAPDs

Parâmetros	Valores
Faixa de frequência de F1	500 – 5656 Hz
Faixa de frequência de F2	593 – 6781 Hz
Intensidade de L1	65 dBNPS
Intensidade de L2	55 dBNPS
Faixa de frequência do PD	406 – 4531 Hz
Relação F2/F1	1,22
Resultante do PD	2F1 – F2
Oitavas	0,5 – 1 , 1 – 2, 2 – 4 e 4 – 8 KHz
Número de oitavas	4
Número de pontos por oitavas	2
Apresentação do estímulo	Seqüencial

QUADRO 3 – CONFIGURAÇÃO DO EQUIPAMENTO GSI 60 PARA REALIZAÇÃO DO TESTE EOAPDs

Critérios	Configuração
Nome do estímulo do PD	Diagnóstico
Quantidade máxima de estímulos	2000
Quantidade mínima de estímulos	128
Medida máxima de ruído	17 dB NPS
Tempo para captar OEAPD em cada orelha	Aproximadamente 1 minuto e 13 segundos

QUADRO 4 – CRITÉRIOS CLÍNICOS DE ANÁLISE DE RESPOSTAS DAS EOAPDs

Amplitude	Ruído	Relação sinal/ruído	Diagnóstico
Positiva	Negativo	> 6 dB	Audição Normal
Negativa	Negativo	< 6 dB	Perda Auditiva
Positiva	Positivo	< 6 dB	Dúvida
Negativa	Negativo	> 6 dB	Dúvida

A avaliação auditiva por EOAPDs foi utilizada em todas etapas do estudo, da forma descrita a seguir.

O exame transcorreu em aproximadamente 10 minutos, iniciando-se sempre pela orelha direita. O resultado foi visualizado em forma de *DPGram*, graficamente representado por um círculo vermelho na orelha direita, X azul na orelha esquerda (valores de intensidade do PD em dBNPS e frequência em Hz), e quadrado verde para a medida do ruído. O *DPGram* foi salvo no arquivo do computador do equipamento e impresso em duas vias (uma para a pesquisa e outra para ser entregue à mãe). As medidas de amplitude das EOAPDs e relação sinal/ruído (RSR) foram registradas no questionário (anexo 1).

3.6.2 Timpanometria

Considerando-se que, para possibilitar a captação das emissões otoacústicas evocadas, é necessário enviar e receber estímulos sonoros que percorrem o meato acústico externo e a orelha média, foi fundamental para a conclusão da análise de funcionamento das células ciliadas externas da cóclea conhecer as condições da orelha média, por meio da timpanometria. Este procedimento foi executado após as EOAPDs em todas etapas da pesquisa.

O equipamento utilizado foi o *high tech*, microprocessador, GSI 33 versão 1 *Middle-Ear Analyzer*, da marca Grason Stadler.

Os parâmetros para realização da timpanometria e critérios de normalidade encontram-se nos quadros 5 e 6.

QUADRO 5– PARÂMETROS PARA REALIZAÇÃO DA TIMPANOMETRIA

Parâmetros	Valores
Variação de pressão	+200 a –400 daPa
Modo de variação de pressão	Automático
Velocidade de variação de pressão	50 daPa/s
Tom de prova	226 Hz

QUADRO 6 – CRITÉRIOS DE NORMALIDADE DA TIMPANOMETRIA

Crítérios	Valores
Pico de pressão	+100 a -100 daPa
Pico de admitância	0,1 a 0,6 ml
Volume do meato acústico externo	0,6 a 0,8 ml
Gradiente	60 a 150 daPa

A timpanometria foi utilizada em todas as etapas do estudo, da forma descrita a seguir.

O exame transcorreu em aproximadamente 10 minutos, iniciando-se sempre pela orelha direita. O resultado foi visualizado em forma de timpanograma, que foi

impresso na impressora do próprio equipamento em duas vias (uma para a pesquisa e outra para ser entregue à mãe). As medidas de imitância acústica foram registradas no anexo 1.

3.6.3 Pesquisa do Reflexo Cócleo-Palpebral

A observação comportamental da audição das crianças por meio do desencadeamento do reflexo cócleo-palpebral foi realizada com o instrumento agogô. Este foi posicionado a 20 cm, no plano do pavilhão auricular de cada orelha, para a apresentação do estímulo sonoro. Os resultados foram considerados como presença ou ausência de reflexo e registrados no anexo 1.

3.6.4 Emissões Otoacústicas Transientes- EOATs

Para realização deste teste, foi utilizado o equipamento AUDX, da marca Bio-logic Systems Corp. O AUDX utiliza uma combinação de *hardware* e *software* para produzir um sinal acústico controlado, enviado pelo meato acústico externo, para captar as emissões evocadas transientes, geradas nas células ciliadas externas da cóclea. As respostas captadas foram analisadas em parâmetros de medidas específicas, e depois arquivadas. O percentual de reprodutibilidade e a diferença entre os valores de amplitude das emissões evocadas transitórias e o ruído foram apresentados para análise.

O estímulo acústico utilizado foi o clique, sendo capaz de estimular a cóclea globalmente, possibilitando a identificação de perdas auditivas de 25dBNA ou maiores.

Os parâmetros para realização do teste e critério passa/falha encontram-se nos quadros 7 e 8.

QUADRO 7 – PARÂMETROS PARA A REALIZAÇÃO DO TESTE EOATs

Parâmetros	Valores
Faixa de frequência do estímulo evocador	1286 – 3536 Hz
Intensidade do estímulo evocador	80 dB peNPS
Tempo inicial	3,5 ms
Tempo final	12 ms
Rampa	1 ms
Amostra	32
Número máximo de estímulos aceitos	512
Reprodutibilidade	70 %
Amplitude das OEATs	-10 dB NPS ou maior
Relação sinal /ruído	6 dB ou maior
Ruído	-10dB NPS ou menor
Limiar de rejeição de artefato	20 mPa

QUADRO 8 – CRITÉRIOS PASSA/FALHA DO TESTE EOATs

Parâmetros	Crítérios para passar no teste
Reprodutibilidade	70 %
Amplitude das OEATs	-10 dB NPS ou maior
Relação sinal/ruído	6 dB ou maior

A avaliação auditiva por EOATs foi utilizada na 3^a. etapa para confirmação da perda auditiva.

O exame transcorreu em aproximadamente 10 minutos, iniciando-se sempre pela orelha direita. As medidas de reprodutibilidade, amplitude das EOATs e amplitude da relação sinal/ruído, e se a criança passou ou falhou, foram registradas no questionário de acompanhamento (anexo 1).

3.6.5 Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico- PEATE

Para realização deste teste, utilizou-se o equipamento GSI-55, da marca Grason Stadler. O GSI-55 foi desenhado para utilização clínica de avaliação auditiva e neurológica, com resposta objetiva, sendo o procedimento não invasivo. Por meio do estímulo clique, enviado pelo meato acústico externo em fone de inserção, obtêm-se potenciais auditivos gerados pelo VIII par craniano e vias auditivas centrais do tronco encefálico baixo. As respostas captadas foram analisadas em parâmetros de medidas específicas, após o que foram impressas. A presença das ondas I, III e V, assim como os valores de latências e interpicos foram considerados para análise.

O estímulo acústico utilizado foi o clique, sendo capaz de estimular primeiramente as atividades basais da cóclea, em frequências altas, concentrado em 3KHz.

Os parâmetros para realização do teste e critérios de normalidade encontram-se nos quadros 9 e 10.

QUADRO 9 – PARÂMETROS PARA A REALIZAÇÃO DO TESTE PEATE

Parâmetros	Valores
Número de canais de registro	1
Quantidade de eletrodos	3
Faixa de frequência do estímulo evocador	2000 – 4000 Hz
Variação da intensidade do estímulo evocador	05 -85 dB NA
Número mínimo de estímulos apresentados	2048
Polaridade do estímulo	Negativa
Velocidade de apresentação do estímulo	20 por segundo
Idade mínima para realização	40 semanas pós-concepcional

QUADRO 10 – CRITÉRIOS PASSA/FALHA DO TESTE PEATE

Parâmetros	Crítérios para passar no teste
Limiar	Menor ou igual a 40Dbna
Latência da onda I a 60dBNA	2,45 (DP 0,25)
Latência da onda III a 60dBNA	5,16 (DP 0,31)
Latência da onda V a 60dBNA	7,48 (DP 0,29)
Interpico I-III	2,68 (DP 0,27)
Interpico III-V	2,12 (DP 0,27)
Interpico I-V	4,35 (DP 0,27)

O PEATE foi realizado na etapa final do estudo, com o objetivo de diagnóstico e definição do grau da perda auditiva, da forma descrita a seguir.

Caso a criança apresentasse hipertermia no momento do exame, este seria agendado para outra data.

Para iniciar o teste, foi dispensada a otoscopia, pois o meato acústico externo já havia sido inspecionado, quando da realização das EOAPDs. Foi conectada ao fone de inserção a oliva de tamanho ideal para perfeita vedação do meato acústico externo. Para colocação dos três eletrodos, foi realizada a preparação da pele, antes da criança entrar em sono espontâneo, utilizando-se álcool e pasta abrasiva. Os eletrodos utilizados eram auto-adesivos, dispensando o uso da pasta condutora. Foram colocados em cada mastóide e ao nível pré-frontal da posição do vértex.

O exame transcorreu em aproximadamente 30 minutos, iniciando-se sempre pela orelha direita. O resultado foi visualizado em forma de ondas I, III e V, que foi impresso na impressora do próprio equipamento em duas vias (uma para a pesquisa e outra para ser entregue à mãe). As medidas de latências absolutas e interpicos foram registradas no questionário.

Quando a criança apresentou resultado alterado, foram feitos os devidos encaminhamentos de acordo com cada caso.

3.6.6 Audiometria com Reforço Visual - ARV

Para realização deste teste foi utilizado o equipamento GSI-16, da marca Grason Stadler, o qual possui dois canais, possibilitando obtenção de limiares auditivos por meio de fones e em campo livre. O sistema de campo livre interno a este audiômetro compõe-se de dois auto-falantes posicionados lateralmente, à altura dos pavilhões auriculares de cada criança e estímulos visuais, abajus em forma de bonecos, em cima destes. As respostas observadas foram registradas em medidas de decibel nível de audição (dBNA).

O estímulo acústico utilizado foi o tom puro nas frequências de 250Hz, 500Hz, 1.000Hz, 2.000Hz e 4.000Hz, em frequência modulada, sendo capaz de desencadear respostas comportamentais de localização da fonte sonora lateralmente.

Os parâmetros para realização do teste e critérios de normalidade encontram-se nos quadros 11 e 12.

QUADRO 11 – PARÂMETROS PARA A REALIZAÇÃO DO TESTE ARV

Parâmetros	Valores
Número de canais	2
Quantidade de auto-falantes	2
Frequências do estímulo	250, 500, 1000, 2000 e 4000 Hz
Tipo de estímulo	Frequência modulada
Tempo de apresentação do estímulo	20 segundos ou menos
Modalidade de pesquisa	Ascendente
Variação da intensidade	20 a 90 dB NA
Reforço apresentado	Visual

QUADRO 12 – CRITÉRIOS PASSA/FALHA DO TESTE ARV

Parâmetros	Crítérios para passar no teste
Nível mínimo de audição	Menor ou igual a 45 dBNA
Resposta comportamental	Localização lateral da fonte sonora
Tempo para apresentação da resposta	10 segundos ou menos

O ARV foi realizado na etapa final do estudo, com o objetivo de diagnóstico e definição do grau da perda auditiva, da forma descrita a seguir.

A testagem foi realizada em cabine acústica. A criança permaneceu no colo da mãe, de pé apoiada, de frente para o vidro da cabine. A idade mínima considerada para realização deste teste foi de quatro meses corrigidos.

O equipamento permaneceu do lado de fora da cabine. Os auto-falantes e estímulos visuais, foram posicionados a 50 cm dos pavilhões auriculares da criança, no mesmo plano. A mãe ou responsável foi orientada a não interferir no comportamento da criança.

Caso a criança apresentasse alguma alteração comportamental que pudesse influenciar o resultado do teste, como choro, sonolência ou agitação, entre outros, o exame seria agendado para ser realizado posteriormente.

Para iniciar o teste, foi dispensada a otoscopia, pois o meato acústico externo já havia sido inspecionado, quando da realização das EOAPDs. A primeira frequência a ser pesquisada foi a de 1.000Hz, em seguida 2.000Hz, depois 3.000Hz e 4.000Hz e, por último 500 e 250Hz. A intensidade inicial foi de 20dBNA, aumentando-se de 10 em 10dBNA até a definição do nível mínimo de audição. Para cada intensidade, a criança apresentava a resposta comportamental de localizar a fonte sonora lateralmente e assim apresentado o reforço visual.

O exame transcorreu em aproximadamente 30 minutos. O resultado foi registrado em audiograma e anotado no questionário.

3.6.7 Nível de Detecção de Voz - NDV

Para realização deste teste, foi utilizado o equipamento GSI-16, da marca Grason Stadler. O GSI-16 tem dois canais, possibilita obtenção de limiares auditivos por meio de fones e em campo livre. O sistema de campo livre acoplado a este audiômetro compõe-se dois auto-falantes posicionados lateralmente, à altura dos pavilhões auriculares de cada criança, e estímulos visuais, abajus em forma de bonecos, em cima destes. As respostas observadas foram registradas em medidas de dBNA.

O estímulo acústico utilizado foi o a fala (/pa/ /pa/ /pa/.....), sendo capaz de desencadear respostas comportamentais de localização da fonte sonora lateralmente.

Os parâmetros para realização do teste e critérios de normalidade encontram-se nos quadros 13 e 14.

QUADRO 13 – PARÂMETROS PARA A REALIZAÇÃO DO TESTE NDV

Parâmetros	Valores
Número de canais	2
Quantidade de auto-falantes	2
Estímulo acústico	/pa/ /pa/ /pa/.....
Tempo de apresentação do estímulo	20 segundos ou menos
Modalidade de pesquisa	Ascendente
Variação da intensidade	20 a 90 dB NA
Reforço apresentado	Visual

QUADRO 14 – CRITÉRIOS PASSA/FALHA DO TESTE NDV

Parâmetros	Critérios para passar no teste
Limiar	Menor ou igual a 45 dBNA

Resposta comportamental	Localização lateral da fonte sonora
Tempo para apresentação da resposta	10 segundos ou menos

O NDV foi realizado na etapa final do estudo, com o objetivo de diagnóstico e definição do grau da perda auditiva, da forma descrita a seguir.

A testagem foi realizada em cabina acústica. A criança permaneceu no colo da mãe, de pé apoiada, de frente para o vidro da cabina.

O equipamento permaneceu do lado de fora da cabina. Os auto-falantes e estímulos visuais acima foram posicionados a 50 cm dos pavilhões auriculares da criança, no mesmo plano. A mãe ou responsável foi orientada a não interferir no comportamento da criança.

Para iniciar o teste, foi dispensada a otoscopia, pois o meato acústico externo já havia sido inspecionado, quando da realização das EOAPDs. A intensidade inicial foi de 20dBNA, aumentando-se de 10 em 10dBNA até a definição do nível mínimo de detecção da voz. Para cada intensidade, a criança apresentava a resposta comportamental de localizar a fonte sonora lateralmente e assim apresentado o reforço visual.

O exame transcorreu em aproximadamente 30 minutos. O resultado foi registrado na ficha de avaliação e anotado no questionário.

3.6.8 Encaminhamentos

Nas segunda e terceira etapas do acompanhamento, foram necessários encaminhamentos para as crianças selecionadas para o estudo, de acordo com suas diversas condições da saúde auditiva.

Quando houve comprometimento de orelha média a criança foi encaminhada para avaliação e tratamento otorrinolaringológico no NAMI.

As crianças que apresentaram comprometimento sensorineural foram encaminhadas para diagnóstico otorrinolaringológico, adaptação de prótese auditiva e intervenção fonoaudiológica, no NAMI.

Quando todos os resultados se apresentaram normais, foi dada alta à criança.

3.7 Estudo Genético

Foi fundamental para a correta análise dos resultados da pesquisa, descartar a possibilidade de a perda auditiva ser de origem genética não sindrômica ou de as crianças serem portadoras de suscetibilidade genética para aminoglicosídeos, podendo-se, assim, estudar fielmente a razão de risco dos fármacos para a perda auditiva sensorioneural (PASN).

Desta forma, foi realizada coleta de sangue em todas as 250 crianças que fizeram parte da pesquisa.

A coleta foi feita por uma médica patologista, na mesma clínica particular, onde se realizaram os exames auditivos, acondicionando-se 1 a 2ml de material biológico em tubo de ensaio com EDTA, devidamente armazenado e enviado via sedex para o Laboratório de Genética Humana da Universidade de Campinas - Unicamp.

A análise foi acompanhada pela pesquisadora por meio de visitas ao Laboratório da Unicamp. Os resultados foram encaminhados via correio eletrônico e entregues aos responsáveis pelas crianças e, no caso de resultado positivo, foi feita a coleta de sangue dos pais, que, de posse dos resultados, foram encaminhados ao aconselhamento genético.

O processamento dos exames foi feito como descrito na seqüência.

3.7.1 - Análise Molecular do Gene GJB2

A análise molecular do gene da conexina 26 foi realizada conforme as técnicas que seguem.

3.7.1.1 Extração de DNA

3.7.1.2 Amplificação do gene GJB2

3.7.1.3 Seqüenciamento

3.7.2 - Análise Molecular do DNA Mitocondrial

A análise molecular do DNA mitocondrial foi realizada a fim de detectar as mutações A1555G e A7445G localizadas nos genes 12S rRNA e tRNASer(UCN), respectivamente, utilizando as técnicas de: extração do mtDNA e amplificação dos fragmentos do DNA mitocondrial.

3.8 Ética

Para lidar com os aspectos éticos da pesquisa, foi informado para as mães e ou responsáveis pelas crianças dos riscos e benefícios em participar do estudo, inclusive da chance de participar do grupo de casos ou de controles.

Sendo assim, todas as crianças portadoras de perda auditiva, foram encaminhadas para receber prótese auditiva e atendimento especializado, com cobertura do SUS, no NAMI.

3.8.1 Consentimento do Paciente

Para cada paciente foi assinado um termo de consentimento para participar das investigações, conforme a Declaração de Helsinque (anexo 2). Foi informado que mesmo depois de assinado o documento, a pessoa poderia desistir de participar sem que nada de prejudicial lhe acontecesse.

3.8.2 Comitês de Ética

O projeto de pesquisa foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo, antes de iniciar o estudo, com o registro CEP No. 0484/03.(Anexo 3)

O mesmo também foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de Fortaleza (anexo 4)

As direções das maternidades e chefias dos serviços de UTIN, de onde foram encaminhadas as crianças, deram prévia autorização.

3.8.3 Informações Confidenciais

Os resultados dos exames das crianças somente foram divulgados para as respectivas famílias.

3.9 Processamento e Análise dos Dados

As informações foram digitadas pela pesquisadora, a fim de identificar precocemente erros mais comuns e de corrigí-los, proporcionando maior qualidade na análise dos dados. Foi utilizado o *software* Epi Info versão 6.

Na seqüência foram realizadas as análises em tabelas de freqüências dos dados sócio econômicos da casuística.

Quanto à análise estatística, inicialmente, estimou-se a associação não ajustada (univariada) entre variáveis independentes e a ocorrência de PASN (tabelas 1 a 6). Estas variáveis independentes eram fatores que poderiam ter influência na ocorrência de PASN e que seriam potenciais confundidores da relação entre uso de fármaco e a ocorrência de PASN. Quando as variáveis

independentes eram categóricas, comparou-se a prevalência de PASN entre as categorias das variáveis independentes pelo teste do qui-quadrado de Pearson (tabelas 1 a 6). As prevalências foram consideradas significativamente diferentes quando a probabilidade das mesmas serem semelhantes foi igual ou inferior a 5% (Valor-p \leq 0,05). Quando se comparadas as prevalências cujos valores esperados das células da tabela de contingência tinham pelo menos um valor igual ou inferior a 5, foi usado o teste exato de Fisher, em vez do teste do Qui-quadrado (Armitage, Berry, 1994). A associação entre variáveis independentes não categóricas (Idade do recém-nascido, APGAR do 1º minuto, APGAR do 5º minuto, idade gestacional, peso ao nascer, tempo de Permanência no Hospital e tempo de Permanência na UTIN) e a ocorrência de PASN foi estimada mediante a comparação da distribuição das variáveis entre recém-nascidos com PASN e normais por meio do teste não paramétrico da Soma dos Postos de Wilcoxon (Lehman, 1975). As distribuições foram consideradas significativamente diferentes quando a probabilidade das mesmas serem semelhantes foi igual ou menor que 5%.

Em segundo lugar, foi estimada a associação não ajustada (univariada) entre o uso de fármacos e a ocorrência de PASN (tabelas 7 a 16). Com este objetivo, foi comparada, pelo teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, a prevalência de PASN dos recém-nascidos que fizeram uso de um determinado medicamento com a prevalência de PASN entre aqueles que não fizeram uso do mesmo medicamento (tabelas 7 a 16). O uso de fármacos foi modelado de quatro formas diferentes: (i) fez uso ou não do fármaco; (ii) total administrado: total de fármaco usado pelo recém-nascido durante o tempo em que esteve internado. Este total foi categorizado em dois estratos: o primeiro menor ou igual à mediana da distribuição e o segundo maior do que a mediana; (iii) duração do tratamento: total de dias em que o recém-nascido fez uso de um determinado fármaco. Esta variável foi dividida em duas categorias segundo a mediana; (iv) velocidade de administração foi calculado dividindo-se o Total Administrado pela Duração do Tratamento e depois definindo-se duas categorias segundo a mediana. Em seguida, calculou-se a prevalência de PASN segundo as categorias das quatro variáveis que representavam o uso de fármaco.

Em terceiro lugar, estimou-se a relação ajustada (multivariada), por meio de regressão logística, entre o uso de cada medicamento isolado e a ocorrência de PASN (Tabelas 17 a 26). Nesta análise, foram incluídos apenas os

medicamentos que tinham sido usados por pelo menos 5 crianças. Foram incluídos como confundidores as variáveis independentes que na análise univariada, apresentada nas tabelas 1 a 6, tiveram um valor-p menor ou igual a 0,250 no teste do qui-quadrado ou no teste exato de Fisher (Hosmer, Lemeshow, 1989).

Em quarto lugar, foi calculado o percentual de recém-nascidos que fizeram uso de dois fármacos simultaneamente, para se saber quais as combinações de dois fármacos que deveriam ser estudadas (tabela 27). Para análise da associação entre o uso de dois fármacos juntos e a ocorrência de PASN, foram consideradas apenas as combinações de fármacos que tinham sido usadas por pelo menos 50% dos recém-nascidos.

Em quinto lugar, foi comparada a prevalência de PASN entre recém-nascidos que fizeram uso de dois fármacos juntos com a prevalência de PASN entre aqueles que fizeram uso de um ou do outro ou de nenhum dos dois fármacos da combinação (tabelas 28 a 37). O objetivo desta análise era entender quais os fármacos que tiveram uma associação isolada e/ou uma associação conjunta com a ocorrência de PASN.

Por último, foi estimada, por meio de regressão logística, a associação não ajustada e ajustada entre o uso de dois fármacos juntos e a ocorrência de PASN (tabela 38). Todos os potenciais confundidores incluídos nas análises das tabelas 17 a 26 foram incluídos na análise multivariada, assim como os fármacos que não faziam parte da combinação dos dois fármacos do respectivo modelo multivariado.

4 RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados os resultado das análises do efeito dos fármacos ototóxicos na audição de recém-nascidos de alto risco.

Para melhor descreve-los, estes foram divididos em seis partes:

Parte I: Associação não ajustada (univariada) entre variáveis independentes e a ocorrência de PASN (tabelas 1 a 6);

Parte II: Associação não ajustada (univariada) entre o uso de medicamentos e a ocorrência de PASN (tabelas 7 a 16);

Parte III: Relação ajustada (multivariada), através de regressão logística, entre o uso de cada medicamento isolado e a ocorrência de PASN (tabelas 17 a 26);

Parte IV: Percentual de recém-nascidos que fizeram uso de dois medicamentos simultaneamente, para sabermos quais as combinações de dois medicamentos que deveriam ser estudadas (tabela 27);

Parte V: Comparação da prevalência de PASN entre recém-nascidos que fizeram uso de dois medicamentos juntos e a prevalência de PASN entre aqueles que fizeram uso de um ou do outro ou de nenhum dos dois medicamentos da combinação (tabelas 28 a 37);

Parte VI: Estimativa, através de regressão logística, da associação não ajustada e ajustada entre o uso de dois medicamentos juntos e a ocorrência de PASN (tabela 38);

Parte VII: Frequência das mutações genéticas 35 delG e mutação mitocondriais A1555G e A7445G (tabela 39).

Parte I: Associação não ajustada (univariada) entre variáveis independentes e a ocorrência de PASN (tabelas 1a 6)

Nesta parte podemos observar as variáveis estudadas na pesquisa de forma univariada relacionando-as à ocorrência de PASN. O valor considerado como estatisticamente significativo para os testes estatísticos foi o Valor-p menor ou igual a 0,05.

A distribuição da ocorrência dos antecedentes familiares, gestacionais, tipos de parto e intercorrências peri-natais em ambos os grupos, aparece descrita na tabela 1.

TABELA 1 – ANTECEDENTES FAMILIARES E GESTACIONAIS DE UMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO INCLUÍDOS NUM ESTUDO DO EFEITO DE FÁRMACOS OTOTÓXICOS NA AUDIÇÃO, EM FORTALEZA, CEARÁ

Antecedentes Familiares, Gestacionais e de Parto	Total	Prevalência de PASN		Valor – p
		N	%	
História Familiar de PASN				
Não	216	27	12,5	0,390 ^V
Sim	34	2	5,9	
Parentesco entre os Pais:				
Não	236	27	11,4	0,669 ^V
Sim	14	2	14,3	
Sífilis				
Não	248	29	11,7	1,000 ^V
Sim	2	0	0,0	
Hipertensão Arterial:				
Não	186	25	13,3	0,121 ^{X2}
Sim	64	4	6,3	
Diabetes:				
Não	248	29	11,7	1,000 ^V
Sim	2	0	0,0	
Antibióticos:				
Não	232	28	12,1	0,703 ^V
Sim	18	1	5,6	
Diuréticos de Alça:				
Não	248	29	11,7	1,000 ^V
Sim	2	0	0,0	
Abortivo:				
Não	238	25	10,5	0,038 ^{V*}
Sim	12	4	33,3	
Tipo de Parto				
Normal	99	14	14,1	0,121 ^{X2}
Cesária	151	15	9,9	
Traumatismo de Parto				
Não	238	26	10,9	0,150 ^V
Sim	12	3	25,0	

^{X2} Teste de Parto

^V Teste Exato de Fisher

* Significante

A prevalência de PASN em recém-nascidos de alto risco internados em UTIN, em relação à variável gênero é apresentada na tabela 2.

TABELA 2 – PREVALÊNCIA DE PASN NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO INTERNADOS EM UTIN EM FORTALEZA, CEARÁ, EM RELAÇÃO À VARIÁVEL GÊNERO

Gênero	Total	Prevalência de PASN		Valor – p
		N	%	
Masculino	125	19	15,2	0,113 ^{x2}
Feminino	125	10	8,0	

^{x2} Teste do Qui-quadrado

^v Teste Exato de Fisher

A prevalência de PASN em recém-nascidos de alto risco internados em UTIN , em relação às características do recém-nascido é apresentada na tabela 3.

TABELA 3 – PREVALÊNCIA DE PASN NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO INTERNADOS EM UTIN, EM RELAÇÃO ÀS CONDIÇÕES AO NASCIMENTO

Características do Recém-Nascido	Pacientes sem PANS			Pacientes com PANS			P ^w
	(N-221)			(N-29)			
	Média	Mediana	D.P.	Média	Mediana	D.P.	
Idade (em semanas)	13,3	11,4	7,4	20,3	20,0	6,9	0,000 *
APGAR no 1º. Minuto	6,1	7,0	2,0	5,3	6,0	2,1	0,050 *
APGAR no 5º. Minuto	8,0	8,0	1,2	7,5	8,0	1,4	0,023 *
Idade Gestacional (em semanas)	32,3	32,0	1,9	31,2	31,0	1,9	0,001 *
Peso ao Nascer (em gramas)	1.502	1.510	342	1.372	1.350	430	0,057
Permanência no Hospital (em dias)	32,8	28,0	32,6	45,9	47,0	24,8	0,001 *
Permanência na UTI N (em dias)	21,2	17,0	16,1	32,9	31,0	21,6	0,001 *

^w Teste não paramétrico da Soma dos Postos de Wilcoxon.

* Significante

A prevalência de PASN em recém-nascidos de alto risco internados em UTIN, em relação às formas de administração de oxigênio é apresentada na tabela 4.

TABELA 4 – PREVALÊNCIA DE PASN, SEGUNDO A FORMA DE ADMINISTRAÇÃO DE OXIGÊNIO, NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO INTERNADOS EM UTIN, EM FORTALEZA, CEARÁ

Forma de Administração de Oxigênio	Total	Prevalência de PASN		Valor – p
		N	%	
Fez Oxigenoterapia:				
Não	3	0	0,0	1,000 ^V
Sim	247	29	11,7	
Máscara:				
Não	238	23	9,7	0,001 ^{V*}
Sim	12	6	50,0	
Hood:				
Não	20	2	10,0	1,000 ^V
Sim	230	27	11,7	
Ventilação Mecânica:				
Não	217	19	8,8	0,001 ^{V*}
Sim	33	10	30,3	
CPAP:				
Não	41	3	7,3	0,435 ^V
Sim	209	26	12,4	

^V Teste Exato de Fisher

* Significante

A prevalência de PASN em recém-nascidos de alto risco internados em UTIN, em relação à ocorrência de doenças infecciosas é apresentada na tabela 5.

TABELA 5 – PREVALÊNCIA DE PASN, SEGUNDO A OCORRÊNCIA DE DOENÇAS INFECCIOSAS, NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO INTERNADOS EM UTIN, EM FORTALEZA, CEARÁ

Doenças Infecciosas	Total	Prevalência de PASN		Valor – p
		N	%	
Meningite Bacteriana				
Não	248	28	11,3	0,219 ^V
Sim	2	1	50,0	
Sepse:				
Não	233	23	9,9	0,007 ^{V*}
Sim	17	6	35,3	
Infecção Intra-parto:				
Não	227	24	10,6	0,161 ^V
Sim	23	5	21,7	
Infecção Neonatal				
Não	64	3	4,7	0,045 ^{X2*}
Sim	186	26	14,0	
Pneumonia Neonatal:				
Não	232	22	9,5	0,002 ^{V*}
Sim	18	7	38,9	

^{X2} Teste de Qui-quadrado

^V Teste Exato de Fisher

* Significante

A prevalência de PASN em recém-nascidos de alto risco internados em UTIN, em relação às doenças intercorrentes é apresentada na tabela 6.

TABELA 6 – PREVALÊNCIA DE PASN, SEGUNDO CERTAS DOENÇAS INTERCORRENTES, NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO INTERNADOS EM UTIN, EM FORTALEZA, CEARÁ

Doenças Intercorrentes	Total	Prevalência de PASN		Valor – p
		N	%	
Osteopenia:				
Não	244	27	11,1	0,145 ^V
Sim	6	2	33,3	
Anemia:				
Não	201	18	9,0	0,008 ^{X2*}
Sim	49	11	22,5	
Hemorragia Pulmonar:				
Não	247	26	10,5	

	Sim	3	3	100,0	0,001 ^{V*}
Policitemia:	Não	246	28	11,4	
	Sim	4	1	25,0	0,391 ^V
Síndrome do Desconforto Respiratório	Não	116	16	13,8	
	Sim	134	13	9,7	0,314 ^{X2}
Hiperbilirrubinemia e Exsanguíneotransfusão	Não	242	27	11,2	
	Sim	8	2	25,0	0,234 ^V

^{X2} Teste de Qui-quadrado

^V Teste Exato de Fisher

* Significante

Parte II: Associação não ajustada (univariada) entre o uso de medicamentos e a ocorrência de PASN (tabelas 7 a 16)

Em relação a esta etapa, revelaram-se as associações dos fármacos utilizados pelas crianças, com PASN, quando foi realizada uma análise estatística univariada. Para detalhamento do estudo foi considerado quem fez uso ou não dos fármacos, a soma de todas as dosagens administradas em mg, a duração do tratamento e velocidade de administração (mg/dia). Os fármacos foram aplicados por via endovenosa.

O valor considerado como estatisticamente significativo foi o Valor-p menor ou igual a 0,05.

A ocorrência de PASN em recém-nascidos submetidos a tratamento com aminoglicosídeos aparece descrita na tabela 7.

TABELA 7 – OCORRÊNCIA DE PASN NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO SUBMETIDOS A TRATAMENTO PELOS AMINOGLICOSÍDEOS, EM FORTALEZA, CEARÁ

Aminoglicosídeo Parâmetros do Tratamento	Total	Prevalência de PASN		Valor – p
		N	%	
GENTAMICINA:				
Não fez uso	83	9	10,8	
Fez uso	167	20	11,9	0,792
Total Administrado (mg):				
2,4 a 56	85	14	16,5	
57 a 360	82	6	7,3	0,069
Duração do Tratamento (dias):				
1 a 8	97	16	16,5	
9 a 15	70	4	5,7	0,034 *
Velocidade de Administração (mg/dia):				
1,9 a 7,9	84	8	9,5	
8,0 a 40	83	12	14,5	0,326
AMICACINA:				
Não fez uso	146	3	2,1	
Fez uso	104	26	25,0	0,000 *
Total Administrado (mg):				
14 a 137,5	52	14	26,9	
137,6 a 4.200	52	12	23,1	0,651
Duração do Tratamento (dias):				
1 a 7	63	13	20,1	
8 a 26	41	13	31,7	0,203
Velocidade de Administração (mg/dia):				
3,9 a 20	54	15	27,8	
21 a 600	50	11	22,0	0,497

^{x2} Teste do Qui-quadrado

* Significante

A ocorrência de PASN em recém-nascidos submetidos a tratamento com penicilinas está descrito na tabela 8.

TABELA 8 – OCORRÊNCIA DE PASN NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO SUBMETIDOS A TRATAMENTO POR PENICILINAS, EM FORTALEZA, CEARÁ

Tipo de Penicilina Parâmetros do Tratamento	Total	Prevalência de PASN		Valor – p
		N	%	
OXACILINA:				
Não fez uso	149	5	3,4	
Fez uso	101	24	23,8	0,000 ^{x2 *}
Total Administrado (mg):				
96 a 1.000	51	15	29,4	
1.001 a 4.620	50	9	18,0	0,178 ^{x2}
Duração do Tratamento (dias):				
2 a 10	65	14	21,5	
11 a 21	36	10	27,8	0,480 ^{x2}
Velocidade de Administração (mg/dia):				
30 a 100	53	13	24,5	
101 a 330	48	11	22,9	0,849 ^{x2}
PENICILINA CRISTALINA:				
Não fez uso	86	8	9,3	
Fez uso	164	21	12,8	0,411 ^{x2}
Total Administrado (mg):				
360 a 635.000	82	13	15,8	
635.001 a 5.000.000	82	8	9,8	0,243 ^{x2}
Duração do Tratamento (dias):				
1 a 8	90	16	17,8	
9 a 15	74	5	6,8	0,036 ^{x2 *}
Velocidade de Administração (mg/dia):				
72 a 80.000	83	11	13,3	
80.001 a 500.000	81	10	12,4	0,862 ^{x2}
AMPICILINA:				
Não fez uso	242	27	11,2	
Fez uso	8	2	25,0	0,325 ^v

^{x2} Teste do Qui-quadrado

^v Teste Exato de Fisher

* Significante

A ocorrência de PASN em recém-nascidos submetidos a tratamento com cefalosporinas está descrito na tabela 9.

TABELA 9 – OCORRÊNCIA DE PASN NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO SUBMETIDOS A TRATAMENTO POR CEFALOSPORINAS, EM FORTALEZA, CEARÁ

Tipo de Cefalosporina Parâmetros do Tratamento	Total	Prevalência de PASN		Valor – p
		N	%	
CEFOTAXIMA:				
Não fez uso	159	4	2,5	0,000 ^{x2*}
Fez uso	91	25	27,5	
Total Administrado (mg):				
200 a 1.300	46	13	28,3	0,865 ^{x2}
1.301 a 4.940	45	12	26,7	
Duração do Tratamento (dias):				
2 a 10	55	11	20,0	0,048 ^{x2*}
11 a 25	36	14	38,9	
Velocidade de Administração (mg/dia):				
26 a 130	46	14	30,4	0,522 ^{x2}
131 a 330	45	11	24,4	
CEFTAZIDIMA:				
Não fez uso	213	13	7,9	0,000 ^{v*}
Fez uso	37	16	43,2	
Total Administrado (mg):				
189 a 1.148	19	9	47,4	0,603 ^{x2}
1.149 a 8.400	18	7	38,9	
Duração do Tratamento (dias):				
3 a 13	18	9	50,0	0,419 ^{x2}
14 a 21	19	7	36,8	
Velocidade de Administração (mg/dia):				
0,5 a 1	32	14	43,8	1,000 ^v
1 a 2	5	2	40,0	
CEFTRIAXONA:				
Não fez uso	247	29	11,7	1,000 ^v
Fez uso	3	0	0,0	

^{x2} Teste do Qui-quadrado

^v Teste Exato de Fisher

* Significante

A ocorrência de PASN em recém-nascidos submetidos a tratamento com diuréticos está descrito na tabela 10.

TABELA 10 – OCORRÊNCIA DE PASN NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO SUBMETIDOS A TRATAMENTO POR DIURÉTICOS, EM FORTALEZA, CEARÁ

Tipo de Diurético Parâmetros do Tratamento	Total	Prevalência de PASN		Valor – p
		N	%	
DIURÉTICO:				
Não fez uso	152	4	2,6	0,000 ^{X2*}
Fez uso	98	25	25,5	
FUROSEMIDA:				
Não fez uso	154	4	2,6	0,000 ^{X2*}
Fez uso	96	25	26,0	
Total Administrado (mg):				
1 a 6	49	9	18,4	0,080 ^{X2}
7 a 100	47	16	34,0	
Duração do Tratamento (dias):				
1 a 3	49	7	14,3	0,007 ^{X2*}
4 a 39	47	18	38,3	
Velocidade de Administração (mg/dia):				
0,5 a 1,5	48	11	22,9	0,485 ^{X2}
1,6 a 5,9	48	14	29,2	
HIDROCLOROTIAZIDA:				
Não fez uso	246	28	11,4	0,391 ^V
Fez uso	4	1	25,0	
ESPIRONOLACTONA:				
Não fez uso	247	28	11,3	0,310 ^V
Fez uso	3	1	33,3	

^{X2} Teste do Qui-quadrado

^V Teste Exato de Fisher

* Significante

A ocorrência de PASN em recém-nascidos submetidos a tratamento com antifúngicos está descrito na tabela 11.

TABELA 11 – OCORRÊNCIA DE PASN NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO SUBMETIDOS A TRATAMENTO POR ANTIFÚNGICOS, EM FORTALEZA, CEARÁ

Antifúngico Parâmetros do Tratamento	Total	Prevalência de PASN		Valor – p
		N	%	
ANFOTERICINA B:				
Não fez uso	246	27	10,9	
Fez uso	4	2	50,0	0,067 ^V

^V Teste Exato de Fisher

A ocorrência de PASN em recém-nascidos submetidos a tratamento com broncodilatador está descrito na tabela 12.

TABELA 12 – OCORRÊNCIA DE PASN NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO SUBMETIDOS A TRATAMENTO POR BRONCODILATADOR, EM FORTALEZA, CEARÁ

Broncodilatador Parâmetros do Tratamento	Total	Prevalência de PASN		Valor – p
		N	%	
AMINOFILINA:				
Não fez uso	247	27	10,9	
Fez uso	3	2	66,7	0,036 ^{V*}

^V Teste Exato de Fisher

* Significante

A ocorrência de PASN em recém-nascidos submetidos a tratamento com sedativos está descrito na tabela 13.

TABELA 13. OCORRÊNCIA DE PASN NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO SUBMETIDOS A TRATAMENTO POR SEDATIVOS, EM FORTALEZA, CEARÁ

Sedativo Parâmetros do Tratamento	Total	Prevalência de PASN		Valor – p
		N	%	
FENTAMINA:				
Não fez uso	222	18	8,1	
Fez uso	28	11	39,3	0,000 ^{v*}
Total Administrado (mg):				
0,01 a 0,19	14	3	21,4	
0,20 a 1,62	14	8	57,1	0,053 ^{x2}
Duração do Tratamento (dias):				
1 a 3	11	2	18,2	
4 a 15	17	9	52,9	0,115 ^v
Velocidade de Administração (mg/dia):				
0,0333 a 0,0575	14	6	42,9	
0,0576 a 1,2	14	5	35,7	0,699 ^{x2}

^{x2} Teste do Qui-quadrado

^v Teste Exato de Fisher

* Significante

A ocorrência de PASN em recém-nascidos submetidos a tratamento com corticosteróides está descrito na tabela 14.

TABELA 14 – OCORRÊNCIA DE PASN NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO SUBMETIDOS A TRATAMENTO POR CORTICOSTERÓIDE, EM FORTALEZA, CEARÁ

Corticosteróide Parâmetros do Tratamento	Total	Prevalência de PASN		Valor – p
		N	%	
DEXAMETAZONA:				
Não fez uso	211	18	8,5	0,001 ^{V*}
Fez uso	39	11	28,2	
Total Administrado (mg):				
0,3 a 3,6	23	4	17,4	

3,7 a 32,0	16	7	43,8	0,146 ^v
Duração do Tratamento (dias):				
1 a 3	25	7	28,0	
4 a 13	14	4	28,6	1,000 ^v
Velocidade de Administração (mg/dia):				
0,1 a 1,2	20	1	5,0	
1,3 a 12,0	19	10	52,6	0,001 ^{x2*}

^{x2} Teste do Qui-quadrado

^v Teste Exato de Fisher

* Significante

A ocorrência de PASN em recém-nascidos submetidos a tratamento com carbapenêmicos está descrito na tabela 15.

TABELA 15 – OCORRÊNCIA DE PASN NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO SUBMETIDOS A TRATAMENTO POR CARBAPENÊMICO, EM FORTALEZA, CEARÁ

Carbapenêmico Parâmetros do Tratamento	Total	Prevalência de PASN		Valor – p
		N	%	
IMIPENEM:				
Não fez uso	233	21	9,0	
Fez uso	17	8	47,1	0,000 ^{v*}

Total Administrado (mg):				
140 a 1.260	9	5	55,6	
1.261 a 7.980	8	3	37,5	0,637 ^V
Duração do Tratamento (dias):				
11 a 14	7	3	42,9	
15 a 26	10	5	50,0	1,000 ^V
Velocidade de Administração (mg/dia):				
10 a 60	9	5	55,6	
61 a 570	8	3	37,5	0,637 ^V

^V Teste Exato de Fisher

* Significante

A ocorrência de PASN em recém-nascidos submetidos a tratamento com vancomicina está descrito na tabela 16.

TABELA 16 – OCORRÊNCIA DE PASN NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO SUBMETIDOS A TRATAMENTO PELA VANCOMICINA, EM FORTALEZA, CEARÁ

Antibiótico Parâmetros do Tratamento	Total	Prevalência de PASN		Valor – p
		N	%	

VANCOMICINA:				
Não fez uso	204	13	6,4	
Fez uso	46	16	34,8	0,000 ^{x2} *
Total Administrado (mg):				
22 a 133,3	11	8	72,7	
133,4 a 4.000	35	8	22,8	0,004 ^v *
Duração do Tratamento (dias):				
4 a 14	36	11	30,6	
15 a 21	10	5	50,0	0,283 ^v
Velocidade de Administração (mg/dia):				
4 a 16,03	23	11	47,8	
16,04 a 400	23	5	21,7	0,063 ^{x2}

^{x2} Teste do Qui-quadrado

^v Teste Exato de Fisher

* Significante

Parte III: Relação ajustada (multivariada), através de regressão logística, entre o uso de cada medicamento isolado e a ocorrência de PASN (tabelas 17 a 26)

Por necessidade de aprofundamento da análise, na parte III reflete-se a razão de risco para aquisição da PASN por ocasião do uso de cada fármaco isoladamente, apresentando-se os potenciais confundidores.

A razão de risco da associação entre o uso de Gentamicina e a ocorrência de PASN em recém-nascidos de alto risco está descrito na tabela 17.

TABELA 17 - ODDS RATIO AJUSTADO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE GENTAMICINA E A OCORRÊNCIA DE PASN EM RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO, EM UTIN DE FORTALEZA, CEARÁ

Variável de Exposição e Potenciais

Odds Ratio Ajustado

Confundidores	Pontual	I.C. 95%
Gentamicina	1,23 ^{or}	0,38 – 3,96
Hipertensão na Gestação	0,26	0,06 – 1,13
Uso de Droga Abortiva	3,21	0,57 – 18,14
Gênero	0,39	0,13 – 1,17
Traumatismo no Parto	0,25	0,03 – 1,87
Hiperbilirrubinemia	3,38	0,36 – 32,00
Uso de Oxigênio através de Máscara	14,53	2,70 – 78,09 *
Uso de Oxigênio através de Respirador	1,94	0,55 – 6,79
Sepse	12,54	2,34 – 67,34 *
Infecção Neonatal	2,55	0,49 – 13,24
Pneumonia Neonatal	2,63	0,58 – 11,97
Osteopenia	0,15	0,00 – 4,28
Anemia	1,56	0,44 – 5,47
APGAR do 1º. Minuto	0,87	0,65 – 1,19
APGAR do 5º. Minuto	0,85	0,54 – 1,33
Idade Gestacional	0,85	0,60 – 1,20
Peso ao Nascer	0,99	0,99 – 1,00
Permanência no Hospital	1,00	0,98 – 1,02
Permanência na UTIN	1,00	0,95 – 1,04

^{or} Odds Ratio (I.C. 95%) não ajustado: 1,11 (0,48 – 2,57)

* Significante

A razão de risco da associação entre o uso de Amicacina e a ocorrência de PASN em recém-nascidos de alto risco está descrito na tabela 18.

TABELA 18 – ODDS RATIO AJUSTADO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE AMICACINA E A OCORRÊNCIA DE PASN EM RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO, EM UTIN DE FORTALEZA, CEARÁ

Variável de Exposição e Potenciais

Odds Ratio Ajustado

Confundidores	Pontual	I.C. 95%
Amicacina	5,95 ^{or}	1,42 – 24,89 *
Hipertensão na Gestação	0,26	0,06 – 1,06
Uso de Droga Abortiva	2,22	0,38 – 12,81
Gênero	0,39	0,13 – 1,19
Traumatismo no Parto	0,27	0,03 – 2,21
Hiperbilirrubinemia	2,00	0,21 – 18,30
Uso de Oxigênio através de Máscara	10,06	1,87 – 54,09 *
Uso de Oxigênio através de Respirador	1,39	0,40 – 4,75
Sepse	6,54	1,18 – 36,14 *
Infecção Neonatal	2,74	0,52 – 14,37
Pneumonia Neonatal	2,65	0,53 – 13,31
Osteopenia	0,25	0,01 – 6,17
Anemia	1,28	0,37 – 4,47
APGAR do 1º. Minuto	0,85	0,62 – 1,18
APGAR do 5º. Minuto	0,89	0,54 – 1,49
Idade Gestacional	0,90	0,63 – 1,29
Peso ao Nascer	0,99	0,99 – 1,01
Permanência no Hospital	1,00	0,98 – 1,03
Permanência na UTIN	0,99	0,94 – 1,03

^{or} Odds Ratio (I.C. 95%) não ajustado: 15,88 (4,66 – 54,17)

* Significante

A razão de risco da associação entre o uso da Oxacilina e a ocorrência de PASN em recém-nascidos de alto risco está descrito na tabela 19.

TABELA 19 - ODDS RATIO AJUSTADO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE OXACILINA E A OCORRÊNCIA DE PASN EM RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO, EM UTIN DE FORTALEZA, CEARÁ

Variável de Exposição e Potenciais	Odds Ratio Ajustado
------------------------------------	---------------------

Confundidores	Pontual	I.C. 95%
Oxacilina	3,21 ^{or}	0,93 – 11,01
Hipertensão na Gestação	0,24	0,05 – 1,02
Uso de Droga Abortiva	2,33	0,40 – 13,61
Gênero	0,39	0,13 – 1,20
Traumatismo no Parto	0,26	0,03 – 1,93
Hiperbilirrubinemia	2,54	0,25 – 25,18
Uso de Oxigênio através de Máscara	12,40	2,32 – 66,18 *
Uso de Oxigênio através de Respirador	1,39	0,39 – 4,93
Sepse	7,23	1,29 – 40,60 *
Infecção Neonatal	2,42	0,46 – 12,66
Pneumonia Neonatal	2,72	0,56 – 13,03
Osteopenia	0,22	0,00 – 5,29
Anemia	1,30	0,37 – 4,57
APGAR do 1º. Minuto	0,88	0,64 – 1,20
APGAR do 5º. Minuto	0,85	0,53 – 1,36
Idade Gestacional	0,87	0,61 – 1,23
Peso ao Nascer	0,99	0,99 – 1,00
Permanência no Hospital	1,00	0,98 – 1,02
Permanência na UTI	0,99	0,95 – 1,04

^{or} Odds Ratio (I.C. 95%) não ajustado: 8,97 (3,29 – 24,46)

* Significante

A razão de risco da associação entre o uso da Cefotaxima e a ocorrência de PASN em recém-nascidos de alto risco está descrito na tabela 20.

TABELA 20 – ODDS RATIO AJUSTADO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE CEFOTAXIMA E A OCORRÊNCIA DE PASN EM RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO, EM UTIN DE FORTALEZA, CEARÁ

Variável de Exposição e Potenciais

Odds Ratio Ajustado

Confundidores	Pontual	I.C. 95%
Cefotaxima	6,92 ^{or}	1,91 – 25,01 *
Hipertensão na Gestação	0,22	0,04 – 0,96
Uso de Droga Abortiva	2,28	0,38 – 13,68
Gênero	0,40	0,13 – 1,27
Traumatismo no Parto	0,25	0,03 – 2,02
Hiperbilirrubinemia	1,88	0,19 – 17,76
Uso de Oxigênio através de Máscara	11,42	1,99 – 65,38 *
Uso de Oxigênio através de Respirador	1,36	0,38 – 4,76
Sepse	6,77	1,12 – 40,86 *
Infecção Neonatal	2,72	0,48 – 15,33
Pneumonia Neonatal	2,77	0,53 – 14,58
Osteopenia	0,17	0,00 – 4,75
Anemia	1,21	0,34 – 4,31
APGAR do 1º. Minuto	0,83	0,59 – 1,15
APGAR do 5º. Minuto	0,93	0,55 – 1,57
Idade Gestacional	0,87	0,62 – 1,26
Peso ao Nascer	0,99	0,99 – 1,00
Permanência no Hospital	1,00	0,98 – 1,02
Permanência na UTIN	0,99	0,94 – 1,03

^{or} *Odds Ratio* (I.C. 95%) não ajustado: 14,67 (4,91 – 43,83)

* Significante

A razão de risco da associação entre o uso da Ceftazidima e a ocorrência de PASN em recém-nascidos de alto risco está descrito na tabela 21.

TABELA 21 – ODDS RATIO AJUSTADO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE CEFTAZIDIMA E A OCORRÊNCIA DE PASN EM RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO, EM UTIN DE FORTALEZA, CEARÁ

Variável de Exposição e Potenciais	Odds Ratio Ajustado		
	Confundidores	Pontual	I.C. 95%
Ceftazidima		9,96 ^{or}	2,78 – 35,69 *
Hipertensão na Gestação		0,29	0,06 – 1,32
Uso de Droga Abortiva		2,11	0,29 – 15,19
Gênero		0,34	0,10 – 1,14
Traumatismo no Parto		0,17	0,02 – 1,39
Hiperbilirrubinemia		2,60	0,24 – 27,65
Uso de Oxigênio através de Máscara		23,97	4,16 – 137,99 *
Uso de Oxigênio através de Respirador		1,06	0,28 – 4,00
Sepse		6,03	0,95 – 38,11 *
Infecção Neonatal		1,89	0,35 – 10,31
Pneumonia Neonatal		4,18	0,84 – 20,77
Osteopenia		0,43	0,01 – 16,17
Anemia		1,57	0,41 – 5,97
APGAR do 1º. Minuto		0,85	0,62 – 1,16
APGAR do 5º. Minuto		0,83	0,52 – 1,31
Idade Gestacional		0,94	0,64 – 1,37
Peso ao Nascer		0,99	0,99 – 1,00
Permanência no Hospital		0,99	0,95 – 1,04
Permanência na UTIN		0,99	0,94 – 1,04

^{or} Odds Ratio (I.C. 95%) não ajustado: 11,72 (4,96 – 27,66)

* Significante

A razão de risco da associação entre o uso da Furosemida e a ocorrência de PASN em recém-nascidos de alto risco está descrito na tabela 22.

TABELA 22 – ODDS RATIO AJUSTADO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE FUROSEMIDA E A OCORRÊNCIA DE PASN EM RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO, EM UTIN DE FORTALEZA, CEARÁ

Variável de Exposição e Potenciais	Odds Ratio Ajustado	
	Pontual	I.C. 95%
Confundidores		
Furosemida	5,37 ^{of}	1,36 – 21,21 *
Hipertensão na Gestaçã	0,24	0,05 – 1,02
Uso de Droga Abortiva	2,09	0,35 – 12,45
Gênero	0,38	0,12 – 1,16
Traumatismo no Parto	0,28	0,03 – 2,33
Hiperbilirrubinemia	1,92	0,19 – 19,33
Uso de Oxigênio através de Máscara	11,51	2,03 – 65,06 *
Uso de Oxigênio através de Respirador	1,73	0,51 – 50,80
Sepse	6,36	1,15 – 35,20 *
Infecçã Neonatal	2,21	0,41 – 11,59
Pneumonia Neonatal	2,63	0,52 – 13,18
Osteopenia	0,26	0,01 – 6,20
Anemia	1,14	0,33 – 3,96
APGAR do 1º. Minuto	0,87	0,63 – 1,21
APGAR do 5º. Minuto	0,88	0,53 – 1,44
Idade Gestacional	0,93	0,64 – 1,34
Peso ao Nascer	0,99	0,99 – 1,00
Permanência no Hospital	1,00	0,97 – 1,03
Permanência na UTI	0,99	0,95 – 1,04

^{of} Odds Ratio (I.C. 95%) não ajustado: 13,20 (4,42 – 39,37)

* Significante

A razão de risco da associaçã entre o uso da Fentamina e a ocorrênci de PASN em recém-nascidos de alto risco está descrito na tabela 23.

TABELA 23 – ODDS RATIO AJUSTADO DA ASSOCIAÇã ENTRE O USO DE FENTAMINA E A OCORRêNCIA DE PASN EM RECêM-NASCIDOS DE ALTO RISCO, EM UTIN DE FORTALEZA, CEARá

Variável de Exposição e Potenciais	Odds Ratio Ajustado		
	Confundidores	Pontual	I.C. 95%
Fentamina		5,72 ^{or}	1,55 – 21,12
Hipertensão na Gestação		0,25	0,05 – 1,11
Uso de Droga Abortiva		4,29	0,72 – 25,49
Gênero		0,30	0,09 – 0,97
Traumatismo no Parto		0,20	0,02 – 1,77
Hiperbilirrubinemia		2,72	0,29 – 24,75
Uso de Oxigênio através de Máscara		17,35	3,01 – 99,92 *
Uso de Oxigênio através de Respirador		1,09	0,29 – 4,12
Sepse		9,33	1,64 – 52,97 *
Infecção Neonatal		2,34	0,42 – 12,98
Pneumonia Neonatal		2,03	0,37 – 11,03
Osteopenia		0,20	0,00 – 6,99
Anemia		2,14	0,58 – 7,86
APGAR do 1º. Minuto		0,92	0,66 – 1,27
APGAR do 5º. Minuto		0,87	0,53 – 1,43
Idade Gestacional		0,89	0,62 – 1,29
Peso ao Nascer		0,99	0,99 – 1,00
Permanência no Hospital		1,00	0,97 – 1,03
Permanência na UTI		1,00	0,95 – 1,05

^{or}Odds Ratio (I.C. 95%) não ajustado: 7,33 (2,98 – 18,01)

* Significante

A razão de risco da associação entre o uso da Dexametazona e a ocorrência de PASN em recém-nascidos de alto risco está descrito na tabela 24.

TABELA 24 – ODDS RATIO AJUSTADO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE DEXAMETAZONA E A OCORRÊNCIA DE PASN EM RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO, EM UTIN DE FORTALEZA, CEARÁ

Variável de Exposição e Potenciais	Odds Ratio Ajustado	
	Pontual	I.C. 95%
Dexametazona	4,79 ^{or}	1,47 – 15,57 *
Hipertensão na Gestação	0,21	0,04 – 0,93
Uso de Droga Abortiva	2,98	0,52 – 17,03
Gênero	0,38	0,12 – 1,21
Traumatismo no Parto	0,18	0,02 – 1,50
Hiperbilirrubinemia	2,07	0,21 – 20,55
Uso de Oxigênio através de Máscara	28,12	4,61 – 171,48 *
Uso de Oxigênio através de Respirador	1,51	0,43 – 5,17
Sepse	10,94	1,95 – 61,35 *
Infecção Neonatal	2,06	0,38 – 11,09
Pneumonia Neonatal	2,86	0,58 – 14,08
Osteopenia	0,13	0,00 – 4,13
Anemia	1,73	0,48 – 6,13
APGAR do 1º. Minuto	0,92	0,67 – 1,25
APGAR do 5º. Minuto	0,84	0,53 – 1,32
Idade Gestacional	0,88	0,62 – 1,25
Peso ao Nascer	0,99	0,99 – 1,00
Permanência no Hospital	1,00	0,97 – 1,03
Permanência na UTI	0,99	0,94 – 1,04

^{or} Odds Ratio (I.C. 95%) não ajustado: 4,21 (1,80 – 9,84)

* Significante

A razão de risco da associação entre o uso da Imipenem e a ocorrência de PASN em recém-nascidos de alto risco está descrito na tabela 25.

TABELA 25 – ODDS RATIO AJUSTADO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE IMIPENEM E A OCORRÊNCIA DE PASN EM RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO, EM UTIN DE FORTALEZA, CEARÁ

Variável de Exposição e Potenciais	Odds Ratio Ajustado	
	Pontual	I.C. 95%
Dexametazona	6,72 ^{or}	1,39 – 32,44 *
Hipertensão na Gestação	0,32	0,07 – 1,39
Uso de Droga Abortiva	2,93	0,55 – 15,46
Gênero	0,35	0,12 – 1,09
Traumatismo no Parto	0,26	0,03 – 2,20
Hiperbilirrubinemia	2,22	0,21 – 22,92
Uso de Oxigênio através de Máscara	21,17	3,89 – 115,12 *
Uso de Oxigênio através de Respirador	1,10	0,28 – 4,23
Sepse	7,17	1,53 – 33,48 *
Infecção Neonatal	3,03	0,57 – 15,88
Pneumonia Neonatal	3,70	0,91 – 15,13
Osteopenia	0,76	0,04 – 12,71
Anemia	1,03	0,29 – 3,70
APGAR do 1º. Minuto	0,94	0,69 – 1,27
APGAR do 5º. Minuto	0,81	0,51 – 1,29
Idade Gestacional	0,84	0,59 – 1,19
Peso ao Nascer	0,99	0,99 – 1,00
Permanência no Hospital	0,99	0,94 – 1,05
Permanência na UTI	1,00	0,94 – 1,06

^{or} Odds Ratio (I.C. 95%) não ajustado: 8,97 (3,13 – 25,71)

* Significante

A razão de risco da associação entre o uso da Vancomicina e a ocorrência de perda PASN recém-nascidos de alto risco está descrito na tabela 26.

TABELA 26 – ODDS RATIO AJUSTADO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE VANCOMICINA E A OCORRÊNCIA DE PASN EM RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO, EM UTIN DE FORTALEZA, CEARÁ

Variável de Exposição e Potenciais	Odds Ratio Ajustado	
	Pontual	I.C. 95%
Confundidores		
Vancomicina	5,05 ^{of}	1,42 – 17,85 *
Hipertensão na Gestação	0,27	0,06 – 1,19
Uso de Droga Abortiva	2,35	0,36 – 15,27
Gênero	0,37	0,11 – 1,82
Traumatismo no Parto	0,17	0,02 – 1,42
Hiperbilirrubinemia	2,32	0,25 – 21,01
Uso de Oxigênio através de Máscara	20,78	3,65 – 118,31 *
Uso de Oxigênio através de Respirador	1,30	0,36 – 4,61
Sepse	8,34	1,47 – 47,26 *
Infecção Neonatal	2,55	0,49 – 13,03
Pneumonia Neonatal	3,96	0,81 – 19,46
Osteopenia	0,24	0,00 – 7,54
Anemia	1,16	0,31 – 4,28
APGAR do 1º. Minuto	0,87	0,64 – 1,18
APGAR do 5º. Minuto	0,84	0,53 – 1,33
Idade Gestacional	0,93	0,64 – 1,34
Peso ao Nascer	0,99	0,99 – 1,00
Permanência no Hospital	1,00	0,97 – 1,03
Permanência na UTI	0,99	0,94 – 1,04

^{of} Odds Ratio (I.C. 95%) não ajustado: 7,83 (3,42 – 17,91)

* Significante

Parte IV: Percentual de recém-nascidos que fizeram uso de dois fármacos simultaneamente, para sabermos quais as combinações de dois fármacos que deveriam ser estudadas (tabela 27)

Para selecionar os conjuntos de dois medicamentos com uso simultâneo, foram considerados aqueles que foram administrados em no mínimo metade das crianças. Nesta parte da análise foram aplicados os testes qui-quadrado e exato de Fisher e as prevalências foram consideradas significantes quando o valor-p foi menor ou igual a 0,05.

O uso simultâneo de duas drogas que estão associadas à ocorrência de perda auditiva sensorineural encontra-se na tabela 27.

TABELA 27 – USO SIMULTÂNEO DE DUAS DROGAS QUE ESTÃO ASSOCIADAS À OCORRÊNCIA DE PASN EM RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO, EM UTIN DE FORTALEZA, CEARÁ

Primeiro Medicamento	Total que usou o primeiro medicamento	Segundo Medicamento	% que usou o segundo medicamento	Valor-p
Amicacina:		Cefotaxima:		
Não usou	146	Usou	4,79	0,000 ^{X2 *}
Usou	104	Usou	80,77	
Amicacina:		Ceftazidima:		
Não usou	146	Usou	1,37	0,000 ^{X2 *}
Usou	104	Usou	33,65	
Amicacina:		Furosemida:		
Não usou	146	Usou	13,01	0,000 ^{X2 *}
Usou	104	Usou	74,04	
Amicacina:		Fentamina:		
Não usou	146	Usou	5,48	0,001 ^{X2 *}
Usou	104	Usou	19,23	
Amicacina:		Dexametozona:		
Não usou	146	Usou	3,42	0,000 ^{X2 *}
Usou	104	Usou	32,69	
Amicacina:		Imipenem:		
Não usou	146	Usou	1,37	0,000 ^{X2 *}
Usou	104	Usou	14,42	
Amicacina:		Vancomicina:		
Não usou	146	Usou	1,37	0,000 ^{X2 *}
Usou	104	Usou	42,31	
Cefotaxima:		Ceftazidima:		
Não usou	159	Usou	5,03	0,000 ^{X2 *}
Usou	91	Usou	31,87	
Cefotaxima:		Furosemida:		
Não usou	159	Usou	17,61	0,000 ^{X2 *}
Usou	91	Usou	74,73	

TABELA 27 (Continuação) – USO SIMULTÂNEO DE DUAS DROGAS QUE ESTÃO ASSOCIADAS À OCORRÊNCIA DE PASN EM RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO, EM UTIN DE FORTALEZA, CEARÁ

Primeiro Medicamento	Total que usou o primeiro medicamento	Segundo Medicamento	% que usou o segundo medicamento	Valor-p
Cefotaxima:		Fentamina:		
Não usou	159	Usou	6,29	0,002 ^{v*}
Usou	91	Usou	19,78	
Cefotaxima:		Dexametazona:		
Não usou	159	Usou	5,03	0,000 ^{X2*}
Usou	91	Usou	34,07	
Cefotaxima:		Imipenem:		
Não usou	159	Usou	1,89	0,000 ^{X2*}
Usou	91	Usou	15,38	
Cefotaxima:		Vancomicina:		
Não usou	159	Usou	5,66	0,000 ^{X2*}
Usou	91	Usou	40,66	
Ceftazidima:		Furosemida:		
Não usou	213	Usou	29,58	0,000 ^{X2*}
Usou	37	Usou	89,19	
Ceftazidima:		Fentamina:		
Não usou	213	Usou	7,51	0,000 ^{X2*}
Usou	37	Usou	32,43	
Ceftazidima:		Dexametazona:		
Não usou	213	Usou	8,92	0,000 ^{X2*}
Usou	37	Usou	54,05	
Ceftazidima:		Imipenem:		
Não usou	213	Usou	1,88	0,000 ^{X2*}
Usou	37	Usou	35,14	
Ceftazidima:		Vancomicina:		
Não usou	213	Usou	5,63	0,000 ^{X2*}
Usou	37	Usou	91,89	
Furosemida:		Fentamina:		
Não usou	154	Usou	5,19	0,000 ^{X2*}
Usou	96	Usou	20,83	

TABELA 27(Continuação) – USO SIMULTÂNEO DE DUAS DROGAS QUE ESTÃO ASSOCIADAS À OCORRÊNCIA DE PASN EM RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO, EM UTIN DE FORTALEZA, CEARÁ

Primeiro Medicamento	Total que usou o primeiro medicamento	Segundo Medicamento	% que usou o segundo medicamento	Valor-p
Furosemida:		Dexametazona:		
Não usou	154	Usou	3,90	0,000 ^{X2*}
Usou	96	Usou	34,38	
Furosemida:		Imipenem:		
Não usou	154	Usou	0,00	0,000 ^{X2*}
Usou	96	Usou	17,71	
Furosemida:		Vancomicina:		
Não usou	154	Usou	2,60	0,000 ^{X2*}
Usou	96	Usou	43,75	
Fentamina:		Dexametazona:		
Não usou	222	Usou	12,37	0,000 ^{X2*}
Usou	28	Usou	42,86	
Fentamina:		Imipenem:		
Não usou	222	Usou	4,95	0,006 ^{V*}
Usou	28	Usou	21,43	
Fentamina:		Vancomicina:		
Não usou	222	Usou	14,86	0,000 ^{X2*}
Usou	28	Usou	46,43	
Dexametazona:		Imipenem:		
Não usou	211	Usou	4,27	0,001 ^{V*}
Usou	39	Usou	20,51	
Dexametazona:		Vancomicina:		
Não usou	211	Usou	10,90	0,000 ^{X2*}
Usou	39	Usou	58,67	
Imipenem:		Vancomicina:		
Não usou	233	Usou	12,88	0,000 ^{X2*}
Usou	17	Usou	94,12	
Gentamicina:		Penicilina:		
Não usou	83	Usou	3,61	0,000 ^{X2*}
Usou	167	Usou	96,41	

TABELA 27(Continuação) – USO SIMULTÂNEO DE DUAS DROGAS QUE ESTÃO ASSOCIADAS À OCORRÊNCIA DE PASN EM RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO, EM UTIN DE FORTALEZA, CEARÁ

Primeiro Medicamento	Total que usou o primeiro medicamento	Segundo Medicamento	% que usou o segundo medicamento	Valor-p
Gentamicina:		Furosemida:		
Não usou	83	Usou	28,92	0,000 ^{x2*}
Usou	167	Usou	43,11	
Penicilina:		Furosemida:		
Não usou	86	Usou	27,91	0,014 ^{x2*}
Usou	164	Usou	43,90	

^{x2} Teste do Qui-quadrado

^v Teste Exato de Fisher

* Significante

Parte V: Comparação da prevalência de PASN entre recém-nascidos que fizeram uso de dois fármacos juntos e a prevalência de PASN entre aqueles que fizeram uso de um ou do outro ou de nenhum dos dois fármacos da combinação. (tabelas 28 a 37)

Para cada conjunto de fármacos selecionados, foi detalhada a importância da ação de cada um isoladamente e dos dois juntos. Os testes estatísticos aplicados foram Exato de Fisher e Qui-quadrado e considerados resultados significantes para valores menores ou igual a 0,05.

A ocorrência da PASN em recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento com Amicacina e Cefotaxima está descrita na tabela 28.

TABELA 28 – OCORRÊNCIA DE PASN NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO SUBMETIDOS A TRATAMENTO PELA AMICACINA E PELA CEFOTAXIMA, EM FORTALEZA, CEARÁ

Tratamento	Total	Prevalência de PASN		Valor – p
		N	%	
Com Amicacina e sem Cefotaxima	20	1	5,00	0,419 ^v
Sem Amicacina e sem Cefotaxima	139	3	2,16	
Sem Amicacina e com Cefotaxima	7	0	0,00	1,000 ^v
Sem Amicacina e sem Cefotaxima	139	3	2,16	
Com Amicacina e Cefotaxima juntos	84	25	29,76	0,000 ^{x2 *}
Sem Amicacina e Cefotaxima juntos	166	4	2,41	

^{x2} Teste do Qui-quadrado

^v Teste Exato de Fisher

* Significante

A ocorrência da PASN em recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento com Amicacina e Furosemida está relatada na tabela 29.

TABELA 29 – OCORRÊNCIA DE PASN NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO SUBMETIDOS A TRATAMENTO PELA AMICACINA E PELA FUROSEMIDA, EM FORTALEZA, CEARÁ

Tratamento	Total	Prevalência de PASN		Valor – p
		N	%	
Com Amicacina e sem Furosemida	27	1	3,70	0,541 ^v
Sem Amicacina e sem Furosemida	127	3	2,36	
Sem Amicacina e com Furosemida	19	0	0,00	1,000 ^v
Sem Amicacina e sem Furosemida	127	3	2,36	
Com Amicacina e Furosemida juntos	77	25	32,47	0,000 ^{x2 *}
Sem Amicacina e Furosemida juntos	173	4	2,31	

^{x2} Teste do Qui-quadrado

^v Teste Exato de Fisher

* Significante

A ocorrência da PASN em recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento com Cefotaxima e Furosemida está descrita na tabela 30.

TABELA 30 – OCORRÊNCIA DE PASN NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO SUBMETIDOS A TRATAMENTO PELA CEFOTAXIMA E PELA FUROSEMIDA, EM FORTALEZA, CEARÁ

Tratamento	Total	Prevalência de PASN		Valor – p
		N	%	
Com Cefotaxima e sem Furosemida	23	1	4,35	0,543 ^v
Sem Cefotaxima e sem Furosemida	131	3	2,29	
Sem Cefotaxima e com Furosemida	28	1	3,57	0,480 ^v
Sem Cefotaxima e sem Furosemida	131	3	2,29	
Com Cefotaxima e Furosemida juntos	68	24	35,29	0,000 ^{x2 *}
Sem Cefotaxima e Furosemida juntos	182	5	2,75	

^{x2} Teste do Qui-quadrado

^v Teste Exato de Fisher

* Significante

A ocorrência da PASN em recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento com Ceftazidima e Furosemida está descrita na tabela 31.

TABELA 31 – OCORRÊNCIA DE PASN NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO SUBMETIDOS A TRATAMENTO PELA CEFTAZIDIMA E PELA FUROSEMIDA, EM FORTALEZA, CEARÁ

Tratamento	Total	Prevalência de PASN		Valor – p
		N	%	
Com Ceftazidima e sem Furosemida	4	0	0,00	1,000 ^v
Sem Ceftazidima e sem Furosemida	150	4	2,67	
Sem Ceftazidima e com Furosemida	63	9	14,29	0,003 ^{v*}
Sem Ceftazidima e sem Furosemida	150	4	2,67	
Com Ceftazidima e Furosemida juntos	33	16	48,48	0,000 ^{v*}
Sem Ceftazidima e Furosemida juntos	217	13	5,99	

^{x2} Teste do Qui-quadrado

^v Teste Exato de Fisher

* Significante

A ocorrência da PASN em recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento com Ceftazidima e Dexametazona está descrita na tabela 32.

TABELA 32 – OCORRÊNCIA DE PASN NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO SUBMETIDOS A TRATAMENTO PELA CEFTAZIDIMA E PELA DEXAMETAZONA, EM FORTALEZA, CEARÁ

Tratamento	Total	Prevalência de PASN		Valor – p
		N	%	
Com Ceftazidima e sem Dexametazona	17	8	47,06	0,000 ^v *
Sem Ceftazidima e sem Dexametazona	194	10	5,15	
Sem Ceftazidima e com Dexametazona	19	3	15,79	0,097 ^v
Sem Ceftazidima e sem Dexametazona	194	10	5,15	
Com Ceftazidima e Dexametazona juntos	20	8	40,00	0,000 ^{x2} *
Sem Ceftazidima e Dexametazona juntos	230	21	9,13	

^{x2} Teste do Qui-quadrado

^v Teste Exato de Fisher

* Significante

A ocorrência da PASN em recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento com Ceftazidima e Vancomicina está descrita na tabela 33.

TABELA 33 – OCORRÊNCIA DE PASN NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO SUBMETIDOS A TRATAMENTO PELA CEFTAZIDIMA E PELA VANCOMICINA, EM FORTALEZA, CEARÁ

Tratamento	Total	Prevalência de PASN		Valor – p
		N	%	
Com Ceftazidima e sem Vancomicina	3	0	0,00	1,000 ^v
Sem Ceftazidima e sem Vancomicina	201	13	6,47	
Sem Ceftazidima e com Vancomicina	12	0	0,00	1,000 ^v
Sem Ceftazidima e sem Vancomicina	201	13	6,47	
Com Ceftazidima e Vancomicina juntos	34	16	47,06	0,000 ^{v*}
Sem Ceftazidima e Vancomicina juntos	216	13	6,02	

^v Teste Exato de Fisher

* Significante

A ocorrência da PASN em recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento com Dexametazona e Vancomicina está descrita na tabela 34.

TABELA 34 – OCORRÊNCIA DE PASN NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO SUBMETIDOS A TRATAMENTO PELA DEXAMETAZONA E PELA VANCOMICINA, EM FORTALEZA, CEARÁ

Tratamento	Total	Prevalência de PASN		Valor – p
		N	%	
Com Dexametazona e sem Vancomicina	16	3	18,75	0,070 ^v
Sem Dexametazona e sem Vancomicina	188	10	5,32	
Sem Dexametazona e com Vancomicina	23	8	34,78	0,000 ^{v*}
Sem Dexametazona e sem Vancomicina	188	10	5,32	
Com Dexametazona e Vancomicina juntos	23	8	34,78	0,000 ^{v*}
Sem Dexametazona e Vancomicina juntos	227	21	9,25	

^v Teste Exato de Fisher

* Significante

A ocorrência da PASN em recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento com Gentamicina e Penicilina estão descritos na tabela 35.

TABELA 35 – OCORRÊNCIA DE PASN NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO SUBMETIDOS A TRATAMENTO PELA GENTAMICINA E PELA PENICILINA, EM FORTALEZA, CEARÁ

Tratamento	Total	Prevalência de PASN		Valor – p
		N	%	
Com Gentamicina e sem Penicilina	6	1	16,67	0,454 ^v
Sem Gentamicina e sem Penicilina	80	7	8,75	
Sem Gentamicina e com Penicilina	3	2	66,67	0,030 ^{v*}
Sem Gentamicina e sem Penicilina	80	7	8,75	
Com Gentamicina e Penicilina juntos	161	19	11,80	0,894 ^{x2}
Sem Gentamicina e Penicilina juntos	89	10	11,24	

^{x2} Teste do Qui-quadrado

^v Teste Exato de Fisher

* Significante

A ocorrência da PASN em recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento com Gentamicina e Furosemida está descrita na tabela 36.

TABELA 36 – OCORRÊNCIA DE PASN NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO SUBMETIDOS A TRATAMENTO PELA GENTAMICINA E PELA FUROSEMIDA, EM FORTALEZA, CEARÁ

Tratamento	Total	Prevalência de PASN		Valor – p
		N	%	
Com Gentamicina e sem Furosemida	92	4	4,21	0,292 ^v
Sem Gentamicina e sem Furosemida	59	0	0,00	
Sem Gentamicina e com Furosemida	24	9	37,50	0,000 ^{v*}
Sem Gentamicina e sem Furosemida	59	0	0,00	
Com Gentamicina e Furosemida juntos	72	16	22,22	0,001 ^{x2*}
Sem Gentamicina e Furosemida juntos	178	13	7,30	

^{x2} Teste do Qui-quadrado

^v Teste Exato de Fisher

* Significante

A ocorrência da PASN em recém-nascidos de alto risco submetidos a tratamento com Penicilina e Furosemida está descrita na tabela 37.

TABELA 37 – OCORRÊNCIA DE PASN NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO SUBMETIDOS A TRATAMENTO PELA PENICILINA E PELA FUROSEMIDA, EM FORTALEZA, CEARÁ

Tratamento	Total	Prevalência de PASN		Valor – p
		N	%	
Com Penicilina e sem Furosemida	92	4	4,21	0,149 ^v
Sem Penicilina e sem Furosemida	59	0	0,00	
Sem Penicilina e com Furosemida	24	8	33,33	0,000 ^{v*}
Sem Penicilina e sem Furosemida	59	0	0,00	
Com Penicilina e Furosemida juntos	72	17	23,61	0,000 ^{x2*}
Sem Penicilina e Furosemida juntos	178	12	6,74	

^{x2} Teste do Qui-quadrado

^v Teste Exato de Fisher

* Significante

Parte VI : Estimativa, através de regressão logística, da associação não ajustada e ajustada entre o uso de dois fármacos juntos e a ocorrência de PASN. (tabela 38)

Esta parte finaliza a análise da associação causal entre fármacos e PASN em recém-nascidos, calculando as razões de risco ajustadas e não ajustadas para todos os potenciais confundidores vistos nas tabelas 17 a 26 e todos os fármacos. Os resultados foram considerados relevantes quando os valores-p mostraram-se menores ou igual a 0,05.

A associação não ajustada e ajustada entre o uso de fármacos e a ocorrência de PASN em recém-nascidos de alto risco está descrita na tabela 38.

TABELA 38 – ASSOCIAÇÃO NÃO AJUSTADA E AJUSTADA ENTRE O USO DE DOIS ANTIBIÓTICOS ASSOCIADOS E A OCORRÊNCIA DE PASN NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO, EM FORTALEZA, CEARÁ

Antibióticos usados juntos	Odds Ratios não ajustados			Odds Ratios ajustados ^s		
	OR	I.C.	Valor-P	OR	I.C.	Valor-P
Amicacina e Cefotaxima	17,16	5,73-51,38	0,000	5,35	1,22-23,37	0,026 *
Amicacina e Furosemida	20,31	6,76-61,03	0,000	2,95	0,48-18,22	0,243
Cefotaxima e Furosemida	19,31	6,97-53,46	0,000	7,02	1,15-44,91	0,034 *
Ceftazidima e Furosemida	14,76	6,10-35,72	0,000	12,17	1,47-100,59	0,020 *
Ceftazidima e Dexametazona	6,63	2,44-18,05	0,000	2,31	0,41-12,84	0,341
Ceftazidima e Vancomicina	13,88	5,78-33,34	0,000	9,12	1,71-48,81	0,010 *
Dexametazona e Vancomicina	5,23	1,98-13,78	0,000	0,43	0,07-2,65	0,367
Gentamicina e Penicilina	1,05	0,46-2,38	0,894	0,77	0,22-2,72	0,688
Gentamicina e Furosemida	3,63	1,64-8,01	0,001	0,62	0,16-2,38	0,482
Penicilina e Furosemida	4,23	1,92-9,51	0,000	0,89	0,25-3,21	0,865

^s Todos os odds ratios foram ajustados para hipertensão na gravidez, uso de abortivos, gênero da criança, traumatismo no parto, hiperbilirrubinemia, uso de máscara e respirador, septicemia, infecção neonatal, pneumonia, osteopenia, anemia, APGAR do 1º. minuto, APGAR do 5º. minuto, idade gestacional, peso ao nascer, tempo na UTIN e tempo no hospital.

**Todos os *odds ratios* foram ajustados para os demais fármacos Amicacina, Cefotaxima, Ceftazidima, Furosemida, Fentamina, Dexametazona, Imipenem e Vancomicina, excluindo em cada modelo logístico multivariado os demais fármacos que foram usados juntos.

* Significante

Parte VII : Frequência das mutações genéticas 35 delG, deleção 30 delG, e mutações mitocondriais A1555G e A7445G. (tabela 39)

A frequência da mutação 35delG foi encontrada apenas em dois casos, sendo os dois em heterozigose, ou seja, presença da mutação em um alelo. Para um caso (0,4%) foi no alelo 1 e para o outro (0,4%) foi no alelo 2. Vale ressaltar que nenhum destes heterozigotos pertencem ao grupo de casos.

Quanto às mutações mitocondriais A1555G e A7445G, não foram encontradas em nenhuma das crianças da pesquisa. (tabela 39)

A frequência das mutações genéticas na amostra de recém-nascidos de alto risco está descrita na tabela 39.

TABELA 39 – FREQUÊNCIA DAS MUTAÇÕES E GENÉTICAS NUMA AMOSTRA DE RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO, EM FORTALEZA, CEARÁ

Mutações Genéticas	N	%
35delG Alelo 1	1	0,4
35delG Alelo 2	1	0,4
A1555G	0	0,0
A7445G	0	0,0

5 DISCUSSÃO

Para facilitar a discussão, o capítulo será apresentado obedecendo a mesma seqüência dos resultados, condensando a parte da análise dos fármacos. Desta forma, o capítulo será dividido em três partes:

Parte I - estudo das variáveis independentes relacionadas à PASN;

Parte II - associação entre o uso de fármacos e a ocorrência de PASN; análise do uso de cada fármaco isolado e a ocorrência de PASN; análise das combinações de dois fármacos; comparação da prevalência de PASN entre recém-nascidos que fizeram uso de dois fármacos juntos e a prevalência de PASN entre aqueles que fizeram uso de um ou do outro ou de nenhum dos dois fármacos da combinação; e estimativa, mediante regressão logística, da associação não ajustada e ajustada entre o uso de dois fármacos juntos e a ocorrência de PASN; e

Parte III - frequência das mutações genéticas 35 delG, e mutações mitocondriais A1555G e A7445G.

Parte I - Estudo das variáveis independentes relacionadas à PASN

A prevalência da PASN em neonatos de alto risco encontrada neste estudo foi de 11,6%. Abramovich et al (1979) e Solomon (1979) encontraram

prevalência de 9% em grupo de crianças de alto risco. Anagnostakis et al (1982) revelaram prevalência de 9,18% da perda auditiva sensorineural em crianças nascidas com peso inferior a 1800 gramas. Watkin et al (1991) constataram prevalência de 4% em grupo de crianças com média de idade gestacional de 35 semanas. Doyle et al (1992) apresentaram prevalência de 9,5% em crianças nascidas com peso inferior a 1000 gramas. Chapchap (1996) verificou 4,4% de perda auditiva sensorineural em UTIN. Câmara (1999) encontrou prevalência de 5% em neonatos de alto risco. Roizen (1999) relatou o crescimento da prevalência da perda auditiva sensorineural em neonatos com permanência em UTIN, tendo encontrado valores de 17% na década de 1980 e chegando a 19% na década seguinte.

Valkama et al (2000) estabeleceram prevalência de perda auditiva de 12% em uma coorte de 48 neonatos prematuros. Martín et al (2000) encontraram prevalência de 14%. Sergi et al (2001) constataram prevalência de 13,5% em 118 crianças com permanência em UTIN e risco para perda auditiva. Brown et al (2001) estabeleceram prevalência de 14%. Segundo o USPSTF (2001), a prevalência da perda auditiva em neonatos com permanência em UTIN é 10 a 20 vezes maior do que na população em geral. Azevedo (2004) obteve prevalência de perda auditiva sensorineural em neonatos de UTIN de 4,4%. Comparando com os referidos autores, observou-se que a prevalência encontrada está próxima à maioria, e superior aos achados de Watkin et al (1991), Chapchap (1993), Câmara (1999) e Azevedo (2004).

Para os dados de antecedentes familiares e gestacionais (Tab. 1), o uso de abortivos foi o único aspecto estatisticamente significativo, em análise univariável. Das 250 mães, 12 (4,8%) foram usuárias de abortivos, sendo 4 (13,8%) mães de crianças com diagnóstico de perda auditiva sensorineural. O abortivo mais utilizado foi o citotec, via vaginal e oral, em 80% dos casos, 10% ingeriram chás e 10% “cachaça alemã”.

Vohr et al (2000) observaram em sua amostra que 13,4% usaram abortivos ou substâncias lesivas, um percentual maior que o desta pesquisa em relação à amostra total e semelhante em relação ao grupo de casos.

Em relação à história familiar de surdez, que não foi significativa neste estudo, 34 (13,6%) crianças do total e duas crianças do grupo de casos referiram hereditariedade. Para o grupo estudado por Bernard (1981), a história familiar de surdez esteve ausente. Paparella et al (1989) acreditam que muitas desordens associadas à perda auditiva estão envolvidas com fatores hereditários. Watkin et al (1991) avaliaram a audição de 322 neonatos, onde 27 (8,38%) tinham história de perda auditiva na família. Câmara (1999) encontrou 7,2% de história de deficiência auditiva na família em seu grupo estudado. Na amostra de Vohr et al (2000), apenas 2,70% tinham história familiar de surdez.

Walch et al (2000) identificaram 19 crianças (18%), de um grupo de 106, com história de perda auditiva na família. Este percentual foi maior do que o encontrado nesta pesquisa. Já Chu et al (2003) consideraram fatores associados independentes às perdas auditivas, menos significantes, entre eles a história familiar de PASN.

Portanto os resultados deste estudo assemelham-se aos obtidos por Watkin et al (1991) e Walch et al (2000).

Outros fatores estudados, como parentesco entre os pais; uso de antibióticos e diuréticos de alça durante o período gestacional; e tipo de parto; não foram dados relevantes na presente pesquisa. Roizen (1999) relatou que o uso de ototóxicos na gestação pode ocasionar danos à audição, especialmente quando usado entre a sexta e sétima semana. Kountakis et al (2002) consideraram importante fator de risco para perda auditiva o uso de droga durante a gravidez.

Quanto às infecções congênitas, não houve registro de nenhum caso de toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes. Foram identificados dois casos de sífilis, nenhum deles do grupo de crianças portadoras de perda auditiva. É importante ressaltar que o exame para sífilis foi realizado em toda a casuística, pois trata-se da rotina das maternidades e para as demais doenças infecciosas somente é feito o exame caso haja sintomas. Abramovich et al (1979) não encontraram relevância estatística nas infecções congênitas. Estes dados concordam com o encontrado por Watkin et al (1991), pois em 322 bebês estudados nenhum apresentou infecção congênita. Segundo Kile (1993), a maior vitória da prevenção da perda auditiva em crianças encontra-se na área das doenças infecciosas,

principalmente a rubéola, por intermédio dos programas de imunização realizados nos Estados Unidos. Ratynska et al (1999) estudaram os valores preditivos positivos para perda auditiva sensorineural em neonatos de risco e encontraram 17,4% para infecções intra-útero por TORCH. No estudo de Vohr et al (2000), houve 1,2% de infecções congênitas, sendo 12 casos de citomegalovírus, 10 de herpes e cinco de sífilis.

A hipertensão arterial não foi relevante nesta pesquisa, mas esteve presente em 25,6% da amostra total e em 16% do grupo de casos. No estudo de Vohr et al (2000), a freqüência foi de 9,7%. É importante relacionar a doença hipertensiva em gestantes com o parto prematuro, pois é freqüente haver esta necessidade, evitando maiores agravos à saúde da criança e da mãe.

A diabetes gestacional foi identificada em duas gestantes (0,8%), nenhuma mãe do grupo de casos. Para Kountakis et al (2002) a diabetes materna deveria ser incluída como fator de risco para perda auditiva em crianças, pois esta patologia não consta da recomendação do JCIH. Nesta pesquisa, esta doença não foi razão de risco importante, confirmando-se, assim, o fato de esta doença não estar incluída nos fatores de risco do JCIH.

Quanto aos tipos de parto, observou-se predomínio de cesariana (60,4%), apesar de não se observar diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Por serem maternidades de referência terciária, houve uma maior freqüência de gestantes de risco, conseqüentemente maior quantidade de cesarianas.

Doze crianças do total da amostra (4,8%) apresentaram traumatismo no parto, embora não tenha sido encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Na literatura consultada, não foi relatada esta intercorrência, provavelmente por haver melhor assistência ao parto em países mais desenvolvidos.

Em relação à variável gênero, houve uniformidade na amostragem total com 50% de cada gênero (Tab. 2) e, preferencialmente, o gênero masculino no grupo de casos (65,5%), não se apresentando significativa. Vohr et al (2000) descreveram em grupo de estudo de crianças de UTIN presença maior do sexo masculino (55,9%), concordando com os achados do presente estudo.

De todas as características do recém-nascidos, a mais estudada foi o peso ao nascimento (Tab. 3). Neste estudo, a média de peso ao nascer para os 221 controles foi de 1.502 gramas e para o grupo de 29 casos foi de 1.372 gramas, não sendo a diferença entre os dois grupos estatisticamente significativa, porém próximo do valor limite considerado. Solomon (1979) encontrou média de peso de crianças portadoras de perda auditiva sensorineural de 981 gramas e das crianças sem perda de 1.718 gramas. Abramovich et al (1979) estudaram crianças com perda auditiva sensorineural cuja média de peso foi de 1.199 gramas. Naarden, Decouflé (1999) encontraram a prevalência da PASN em crianças com muito baixo peso (menor que 1.500 gramas) de 51,0 para cada 10.000, para as crianças com baixo peso (menor que 2.500 gramas) de 12,7 para cada 10.000 e com peso maior ou igual a 2.500 gramas foi de 3,7 a 6,6 para cada 10.000. Marlow et al (2000) obtiveram média de peso para o grupo de casos de 960 gramas e 1026 gramas para o grupo-controle, valores menores do que os encontrados nesta pesquisa. Noni et al (2001) avaliaram a função auditiva em grupos de crianças com diferentes faixas de peso e somente encontraram perda auditiva no grupo com peso menor que 1.000 gramas. Chu et al (2003) relataram que a média de peso no grupo de crianças portadoras de perda auditiva é significativamente menor.

A idade gestacional vem atrelada ao peso da criança ao nascimento, e, quanto menor a idade gestacional, menor o peso, na maioria das vezes. Houve diferença estatisticamente significativa (0,001) entre as médias de idade gestacional das crianças do grupo-controle (32,3 semanas) e do grupo de casos (31,2 semanas). Abramovich et al (1979) diagnosticaram 10 crianças de risco com perda auditiva sensorineural com média de idade gestacional de 29,8 semanas. Solomon (1979) não observou diferença estatisticamente significativa quanto ao aspecto idade gestacional. Van Zanten et al (1995) observaram o crescimento em intensidade das respostas das EOAs em 10 dBNPS entre 31 e 42 semanas de idade pós-concepcional. No grupo de crianças estudadas por Chu et al (2003), a média de idade gestacional foi significativamente menor no grupo com perda auditiva.

A idade da criança na data da entrada no estudo foi estatisticamente significativa, revelando que no grupo de casos a média de idade foi maior (média de 20,3 semanas), justificada pelo fato de estas crianças terem permanecido por mais tempo internadas no hospital.

A avaliação das condições das crianças ao nascimento, enquadradas em padrões de adequação à idade gestacional (AIG), pequena para a idade gestacional (PIG) ou grande para a idade gestacional (GIG). Neste estudo, 48,30% do grupo de casos foram PIG. Abramovich et al (1979) acompanharam 129 crianças, atestando que das 10 (9,0%) com perda auditiva sensorineural, 90% eram AIG e apenas 10% PIG.

O APGAR no primeiro e quinto minutos são medidas importantes das condições de saúde da criança ao nascimento. Nesta pesquisa, ambas foram estatisticamente importantes, em análise univariada. Solomon (1979) não observou diferença estatisticamente significativa quanto ao APGAR. Os dados do APGAR no estudo de Vohr et al (2000) foram de 35,5% dos casos com resultados menor ou igual a seis no primeiro minuto e 12,7% menor ou igual a seis no quinto minuto.

Namyslowski et al (2001) consideraram o APGAR como parâmetro para constatação de influências nas respostas auditivas avaliadas por meio de OEATs, em crianças prematuras. Ertl et al (2001) encontraram significância para perda auditiva sensorineural relacionada ao APGAR no primeiro e quinto minutos. Chu et al (2003) consideraram como sendo o APGAR fator independente associado à perda auditiva.

As condições de nascimento da criança, assim como as intercorrências perinatais e pós-natais, influenciam diretamente no tempo de permanência destas, na UTIN e no hospital. Neste estudo, foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de casos e controles, em relação à permanência em UTIN (0,001) e em hospital (0,001). A média de permanência em UTIN para o grupo de casos foi de 32,9 dias e o tempo total no hospital foi de 45,9 dias. Abramovich et al (1979) pesquisaram grupo de crianças de alto risco portadoras de perda auditiva sensorineural, com tempo médio de permanência em UTIN de 45,4 dias. Neste estudo, a média de tempo de

permanência dos casos em UTIN foi menor, de 32,9 dias, porém o tempo de permanência destes no hospital foi de 45,9 dias, o mesmo encontrado pelos autores citados. Borradori et al (1997) consideraram fator significativo para perda auditiva sensorineural a permanência em UTIN (0,005), concordando com a presente pesquisa. Vohr et al (2000) relataram que o tempo de hospitalização de sua casuística foi superior a 10 dias em 45,2%. Sergi et al (2001) estudaram a prevalência da perda auditiva em crianças que permaneceram em UTIN e não apresentaram fatores de risco (0,4%), comparando com crianças que permaneceram em UTIN e com fatores de risco para perda auditiva (13,6%). O USPSTF (2001) encontrou evidências de que a prevalência da perda auditiva em neonatos com permanência em UTIN é de 10 a 20 vezes maior do que na população em geral.

O uso de oxigênio no contexto do tratamento de neonatos de alto risco mostrou-se um procedimento muito freqüente (98,8%), na amostra estudada (Tab. 4). Em primeira análise, a univariada, o uso da máscara e da ventilação mecânica foi estatisticamente significativa e o uso da máscara permaneceu fortemente relacionada à perda auditiva nas crianças, mesmo em análise multivariada e regressão logística, atingindo valores de razão de risco de até 28,12. Na rotina de oxigenoterapia das maternidades, o uso da máscara foi feito na seqüência: ventilação mecânica, CPAP nasal, Hood e, por último, a máscara; acredita-se, com efeito, que as crianças que utilizaram máscara ficaram por maior período em assistência ventilatória, mais freqüentemente nas crianças com displasia broncopulmonar. Abramovich et al (1979) encontraram significância no uso de ventilação mecânica e perda auditiva sensorineural. Borradori et al (1997) encontraram significância para a ventilação mecânica e duração da ventilação, em estudo de caso-controle, com neonatos de alto risco para perda auditiva sensorineural. Vohr et al (2000) detectaram em sua amostra 31,6% que fizeram uso de ventilação mecânica. Oghalai et al (2002) consideraram a assistência ventilatória por mais de 10 dias fator de risco significativo para o grupo de crianças com perda auditiva e para o grupo total.

Dentre as doenças infecciosas que acometeram os neonatos da amostra estudada no período de internação, a sepse foi a mais importante (Tab. 5).

Esta patologia destacou-se na análise estatística univariada e multivariada, chegando a demonstrar valores de razão de risco para perda auditiva na criança de até 12,54. O diagnóstico de sepse precoce foi dado quando diagnosticada até uma semana de vida; já a tardia após este período. Para Abramovich et al (1979) não houve relevância estatística em seus casos, com relação a sepse.

A infecção neonatal foi significativa na análise univariada (0,045), porém, em análise multivariada, não apresentou resultados relevantes. Oghalai et al (2002) referiram-se à infecção neonatal como fator de risco significativo para o grupo total de crianças estudadas, como também Borradori et al (1997), em estudo de caso-controle, encontrando valor-p para esta variável de 0,002.

A meningite não se revelou estatisticamente significativa, porém houve uma criança acometida desta doença no grupo de casos. Abramovich et al (1979) também não encontraram relação importante desta doença com a perda auditiva em crianças de alto risco portadoras de perda auditiva sensorineural. Vohr et al (2000) detectaram 0,7% de casos de meningite em sua amostra, pouco menor do que a encontrada nesta pesquisa, considerando-se a amostragem total (0,8%).

A pneumonia neonatal também foi estatisticamente significativa em análise univariada, para este estudo; na literatura pesquisada, porém, não foi relatada.

Nas doenças intercorrentes, a osteopenia e a policitemia não mostraram relevância na análise univariada e não foram referidas na literatura revisada (Tab. 6).

A anemia apresentou valor-p de 0,008 em análise univariada, revelando significância estatística. Foi observado no estudo de prontuários das crianças o fato de que esta patologia requer tratamento por meio de transfusão sangüínea, conseqüentemente, este procedimento necessita do uso do diurético de alça (furosemida), considerado ototóxico, mostrando-se assim o encadeamento de fatores relacionados à perda auditiva sensorineural. Brown et al (1991) definiram a anemia e a transfusão de sangue como variáveis estatisticamente significantes, relacionadas à perda auditiva sensorineural em neonatos.

Na hemorragia pulmonar, também houve significância estatística em análise univariada, não havendo relato dos autores estudados, a esse respeito.

Kountakis et al (2002) sugerem a inclusão de mais 11 fatores de risco para perda auditiva em crianças à lista do JCIH, entre eles a síndrome do desconforto respiratório, acreditando que ajudará na identificação de crianças com perda auditiva. Na presente pesquisa, a síndrome do desconforto respiratório foi observada em 53,6% na amostra total e em 44,8% do grupo de casos. Esta patologia está relacionada a um fator de risco importante que é a oxigenoterapia.

A hiperbilirrubinemia com necessidade de transfusão sangüínea, que acometeu 8 crianças na amostra total e 2 do grupo de casos, não apresentou relevância estatística. Abramovich et al (1979) encontraram correlação estatística entre icterícia e perda auditiva sensorineural. Anagnostakis et al (1982) consideraram a icterícia um indicador de risco significativo para perda auditiva sensorineural. Nield et al (1986) consideraram como fator de risco para perda auditiva sensorineural níveis de bilirrubina de 1,2 a 11,8 mg/dL. Brown et al (1991) também consideraram como variável independente relacionada a perda auditiva a realização de transfusão de sangue. Borradori et al (1997) estudaram fatores de risco para PASN em neonatos prematuros e não consideraram a hiperbilirrubinemia significativa, concordando com a presente pesquisa. No grupo estudado por Lundergan et al (1999), 57% dos casos foram acometidos por hiperbilirrubinemia. Oghalai et al (2002) consideraram a transfusão de sangue como sendo fator de risco significativo para perda auditiva em crianças.

No estudo realizado por Vohr et al (2000), foi observado 1,6% de casos com necessidade de exsangüineotransfusão por hiperbilirrubinemia.

Um dado importante a respeito, na exsangüineotransfusão e na transfusão de sangue, é sobre a necessidade de administração do diurético durante o procedimento, evitando assim a hipervolemia. O diurético mais utilizado na amostra estudada foi a furosemida (diurético de alça), ao meio e no final do procedimento, por via endovenosa.

Parte II - Associação entre o uso de medicamentos e a ocorrência de PASN; análise do uso de cada medicamento isolado e a ocorrência de PASN; análise das combinações de dois medicamentos; comparação da prevalência de surdez entre recém-nascidos que fizeram uso de dois medicamentos juntos e a prevalência de PASN entre aqueles que fizeram uso de um ou do outro ou de nenhum dos dois medicamentos da combinação; e estimativa, por meio de regressão logística, da associação não ajustada e ajustada entre o uso de dois medicamentos juntos e a ocorrência de PASN

A ação tóxica de medicamentos pode atingir a audição da criança desde a gravidez, quando a mãe ingere por orientação terapêutica ou não. O resultado desta pesquisa não mostrou relevância do uso de antibióticos (7,20%) ou diuréticos de alça (0,8%) na gestação, relacionado à perda auditiva sensorineural. A ação farmacológica destas drogas durante a gestação pode causar vários graus e tipos de perda auditiva.

Dos ototóxicos, os mais analisados foram os aminoglicosídeos. No presente estudo 197 neonatos (78,8%) usaram aminoglicosídeos. A gentamicina foi administrada em 167 crianças (66,8%) e a amicacina em 104 crianças (41,6%). (Tab.7)

Solomon (1979) relevou que o tratamento com drogas ototóxicas apresentava diferença significativa em relação ao grupo de crianças portadoras de perda auditiva sensorineural. Seus efeitos farmacocinéticos poderão ser evidenciados até 6 meses após a exposição, segundo Wong, Shah (1979). Bernard (1981) relatou que o risco potencial de ototoxicidade parece ser menor em neonatos que em adultos.

Kok et al (1994) encontraram 14% de usuários de antibióticos ototóxicos em sua casuística. Borradori et al (1997) observaram significância estatística para o uso de ototóxicos, sendo o uso de aminoglicosídeos de 100% nos casos estudados e de 62,5% no grupo-controle. Esse mesmo autor também encontrou significância quanto a duração do tratamento e dose cumulativa total, em relação aos aminoglicosídeos. Moussalle et al (1997) relataram que os aminoglicosídeos são amplamente prescritos em UTIN, por serem eficazes no combate de infecções graves por germes Gram-negativos em recém-nascidos. Câmara (1999), em uma das maternidades que fazem parte do atual estudo, encontrou 60% de crianças usuárias de aminoglicosídeos durante o período de internação e 85% das diagnosticadas com perda auditiva sensorineural. Ratynska et al (1999) descreveram como valor preditivo positivo para perda auditiva em neonatos de risco o uso de drogas ototóxicas em 16,9%.

Na casuística de Vohr et al (2000), a utilização de aminoglicosídeos foi em 44,4% dos casos e na de Hayes (2001) foi de 45%. Em toda a literatura pesquisada, os valores observados foram menores do que os da população desta pesquisa. Garcia et al (2002) relataram que o uso de medicação ototóxica influenciou nas respostas das EOA em grupo de prematuros. Azevedo (2004), encontrou 46% de crianças de UTIN usuárias de ototóxicos.

A ação dos fármacos ototóxicos na audição é bastante estudada, com foco maior nos aminoglicosídeos sendo, o mais comentado a gentamicina, com efeito tóxico mais centrado no sistema vestibular. Esta droga foi administrada com média de dosagem total de 56 mg e duração média de 8 dias, para 66,8% de todas as crianças estudadas nesta pesquisa e 69,0% no grupo de casos. Em análise univariada, houve significância quanto à duração do tratamento (0,034). Na análise multivariada, a razão de risco da gentamicina (1,23) para PASN não foi significativa. Analisando sua ação em conjunto com outras medicações, como penicilina cristalina e furosemida, houve significância em análise univariada para os dois conjuntos, porém o mesmo não aconteceu em análise ajustada.

Abramovich et al (1979) também não encontraram significância estatística no uso da gentamicina. Bernard (1981) relatou a média de duração do

tratamento com gentamicina foi semelhante ao desta pesquisa, de 8,7 dias, encontrando diferença significativa na latência da onda V do ABR, para os casos de usuários da droga. Berman et al (1985); Finitzo-Hieber et al (1985) constataram que o uso de aminoglicosídeos em crianças de UTIN não é significante predisponente. Huy, Deffrennes (1988) destacaram que a ação ototóxica é permanente e a nefrotóxica reversível. Informaram ainda, que a intoxicação por aminoglicosídeos afeta primeiro a parte basal da cóclea.

Salamy et al (1989) relataram que, o uso de aminoglicosídeos em grandes dosagens e por tempo prolongado, quando associado à furosemida, decorre crescimento do risco de aquisição da perda auditiva sensorineural. Kohelet et al (1990) encontraram aumento de latências no ABR por ação da gentamicina.

Skopnik, Heimann (1995); Romero et al (1998) e Lundergan et al (1999) ressaltaram que se pode diminuir a toxicidade da gentamicina preservando a eficiência antibacteriana, fazendo sua administração em dose única ao dia. A administração da gentamicina no presente estudo foi feita em dose única diária ou até de 48 em 48 horas.

No estudo de caso-controle realizado por Borradori et al (1997), foi estabelecida significância da ação da gentamicina administrada em conjunto com a tobramicina .

Quanto à amicacina, o segundo antibiótico aminoglicosídeo mais utilizado (41,60%), e com maior frequência de administração no grupo de casos (89,65%), sendo este potencialmente ototóxico para a cóclea, observou-se significância estatística quanto ao seu uso em análise univariada. Em análise multivariada, diferente da gentamicina, manteve resultado estatístico significativo, apresentado razão de risco para perda auditiva sensorineural de 5,95 em valores ajustados. A combinação de administração da amicacina foi com a cefotaxima e furosemida, sendo o resultado da associação com a cefotaxima relevante até o final em regressão logística, 5,35 de razão de risco.

Baubien et al (1991) concluíram em estudo realizado em porquinhos- da-índia que a duração da dose da amicacina no plasma está diretamente relacionada com a gravidade da ototoxicidade. Azevedo (1991)

observou que, dentre os aminoglicosídeos mais utilizados em sua amostra, prevaleceu a amicacina. Lima (2003) descreveu que a amicacina é um medicamento de eleição no tratamento de curta duração de infecções graves sensíveis a bactérias Gram-negativas e algumas Gram-positivas e que esta droga tem potencial nefrotóxico, ototóxico e neurotóxico. Outras referências não foram encontradas, principalmente estudos da ação desta droga na audição de neonatos de alto risco.

O estudo de outras drogas, não descritas como potencialmente ototóxicas, se deu pelo fato de que a interação medicamentosa pode potencializar a ação dos aminoglicosídeos. Estes foram administrados concomitantemente na amostra estudada e também foi considerado o fato da ação tóxica permanecer por longo período após sua administração. Nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (UTINs) das maternidades onde as crianças estudadas foram tratadas, a normatização do uso de antibióticos seguiu os esquemas: primeira linha, com o uso de penicilina cristalina e gentamicina; segunda linha, amicacina e cefotaxima ou esquema tríplice, acrescentando a oxacilina ou ampicilina, em situações especiais; e terceira linha, ceftazidima, vancomicina e imipenem.

Segundo Lima (2003), a interação medicamentosa dos aminoglicosídeos com as penicilinas ocasiona sinergismo de ação antibacteriana, pois as penicilinas agem sobre a síntese da parede celular, aumentando a permeabilidade aos aminoglicosídeos.

As penicilinas administradas no grupo de estudo desta pesquisa foram a oxacilina, penicilina cristalina e a ampicilina (Tab. 8). A oxacilina apresentou relevância estatística quanto ao uso da droga, em análise univariada, e a ampicilina não foi significativa. Romero et al (1998) estudaram o efeito da gentamicina em associação com a ampicilina em neonatos com suspeita de infecção bacteriana, e a análise farmacocinética da gentamicina mostrou que, em prematuros, a concentração da droga é significativamente maior.

A penicilina cristalina foi administrada em 65,60% da casuística total, apresentou significância estatística para a duração do tratamento em análise univariada, e em associação com gentamicina e furosemida, também em análise univariada, porém não teve importância em análise multivariada. Lundergan et al

(1999) relataram que, do grupo de crianças estudadas, 89% fizeram tratamento simultâneo da gentamicina com ampicilina, e o restante do grupo realizou tratamento associado da gentamicina com penicilina e outras drogas.

Entre os antibióticos do grupo das cefalosporinas, observou-se o uso da cefotaxima, ceftazidima e ceftriaxona (Tab. 9).

A cefotaxima foi administrada a 36,4% da amostra total e a 86,2% do grupo de casos. Em relação ao uso da cefotaxima, houve relevância estatística, como também na análise da duração do tratamento. Quanto à análise ajustada do uso deste fármaco, observou-se razão de risco de 6,92. Para seu uso em associação com amicacina, houve razão de risco significativa de 5,35 e com a furosemida maior ainda, de 7,02. Lundergan et al (1999) descreveram que o uso da gentamicina em associação com a cefotaxima. Conforme Lima (2003), a cefotaxima é utilizada no tratamento de infecções bacterianas agudas e crônicas. De acordo com o Comitê Estadual para Normatização do Uso Racional de Antimicrobianos da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (2002), não há descrição de ototoxicidade em reações freqüentes ou raras no uso da cefotaxima, apenas de nefrotoxicidade de forma rara. Ainda este Comitê relata que o uso associado da cefotaxima com aminoglicosídeos aumenta o risco de nefrotoxicidade.

A ceftazidima foi administrada a 14,8% da amostra total e a 55,2% de crianças do grupo de casos, demonstrando-se estatisticamente significativa quanto ao seu uso. Em análise ajustada, apresentou razão de risco elevada de 9,96. Em associação com a furosemida e vancomicina, apresentou razões de risco importantes, 12,17 e 9,12, respectivamente. No estudo de Borradori et al (1997), foi descrita a utilização da ceftazidima no tratamento de infecções neonatais. Lima (2003) relatou que o uso da ceftazidima deverá ser feito cuidadosamente em pacientes tratados com aminoglicosídeos e furosemida. De acordo com o Comitê Estadual para Normatização do Uso Racional de Antimicrobianos da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (2002), o uso da ceftazidima em associação com aminoglicosídeos aumenta o risco de nefrotoxicidade.

A ceftriaxona somente foi administrada a três crianças no grupo total, nenhuma do grupo de casos e não teve relevância estatística. De acordo com

o Comitê Estadual para Normatização do Uso Racional de Antimicrobianos da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (2002), o uso desta droga não é aconselhável em recém-nascidos, pois esta se liga às proteínas séricas, podendo deslocar a bilirrubina, e seu uso em associação com aminoglicosídeos e furosemida pode ocasionar nefrotoxicidade.

A análise do uso de diuréticos foi centrada na furosemida, pois o uso da hidroclorotiazida e da espironolactona não foi significativo (Tab. 10). O uso da furosemida, diurético de alça, foi estatisticamente significativo neste estudo, em todas as análises. Univariadamente, foi relevante quanto ao uso e duração do tratamento, multivariadamente, apresentou razão de risco de 5,37. Em associação com a cefotaxima, apresentou razão de risco para perda auditiva sensorineural de 7,02. A maior razão de risco para perda auditiva sensorineural encontrada em relação ao uso de medicação foi na associação da furosemida com a ceftazidima (12,17). O Comitê Estadual para Normatização do uso Racional de Antimicrobianos da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (2002) refere que a furosemida interagindo com a ceftazidima pode causar um efeito de nefrotoxicidade.

Mirochnick et al (1988) investigaram a ação da furosemida em crianças com muito baixo peso e constataram que para crianças de menos de 29 semanas de idade pós-concepcional, a concentração da furosemida no plasma excedeu o limite de ototoxicidade. Brown et al (1991) destaram a furosemida em sua análise como sendo a droga mais fortemente associada à perda auditiva sensorineural (menor que 0,0001). Borradori et al (1997) também encontraram significância para o uso de furosemida (0,002), e relataram que a ação farmacêutica da furosemida é diferente em prematuros, sendo sua meia-vida maior. A furosemida induz à diminuição da função renal, cujo mecanismo contribui para o aumento dos níveis de aminoglicosídeo no plasma, intensificando a sua ação tóxica. Os resultados de Ertl et al (2001) concordam com os desta pesquisa e demais autores, quando revelaram, em estudo de caso-controle, a significância quanto à dose total de furosemida. Contrapondo-se aos demais, De Hoog et al (2003) concluíram que o uso da furosemida e suas combinações com outras drogas não é o fator de risco mais provável para perda auditiva sensorineural.

Na análise do tratamento por antifúngicos, foi registrado o uso do fármaco anfotericina B, apenas em quatro crianças da amostra total e duas do grupo de casos, não revelando significância estatística (Tab. 11). O Comitê Estadual para Normatização do Uso Racional de Antimicrobianos da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (2002) refere que a anfotericina B, interagindo com aminoglicosídeos, aumenta o efeito de nefrotoxicidade.

Quanto ao uso do sedativo fentamina, houve significância estatística em análise univariada (Tab. 13). Este fármaco foi administrado a 11,2% do total da amostra e em 37,9% dos casos. O Comitê Estadual para Normatização do Uso Racional de Antimicrobianos da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (2002), refere que sedativos interagindo com aminoglicosídeos possibilitam o aumento da depressão respiratória.

Para a vancomicina, administrada em menor quantidade de crianças (18,4%) na casuística total, mas em 55,17% do grupo de casos, houve significância estatística em análise univariada para o seu uso e quanto a dosagem total (Tab. 16). Na ação em conjunto com outros fármacos, ceftazidima e dexametazona, também mostrou significância. Para a análise multivariada, a vancomicina apresentou razão de risco para perda auditiva sensorineural de 9,12, em uso associado à ceftazidima.

Lundergan et al (1999) apresentaram a vancomicina como medicação potencialmente ototóxica e nefrotóxica, utilizada por 4,0% de sua amostra, menos do que o percentual da presente investigação. O Comitê Estadual para Normatização do Uso Racional de Antimicrobianos da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (2002) relata como reações adversas freqüentes da vancomicina a nefrotoxicidade e a ototoxicidade, relacionadas à administração de altas doses, e que a vancomicina, interagindo com os aminoglicosídeos, potencializa a nefrotoxicidade de ambas as drogas.

De Hoog et al (2003) não consideraram o uso da vancomicina como fator de risco mais provável para aquisição da perda auditiva sensorineural.

**Parte III - Frequência das mutações genéticas 35 delG,
deleção 30 delG, e mutações mitocondriais
A1555G e A7445G**

A prevalência da mutação 35delG na amostra estudada foi de 0,80% e das mutações mitocondriais A1555G e A7445G de 0% (Tab. 39). Os resultados foram extremamente importantes para a pesquisa, pois excluíram a possibilidade de a perda auditiva apresentada pelas crianças ser de origem genética ou poder haver fator genético predisponente, validando, assim, a hipótese de que a perda auditiva sensorineural disgnosticada nas crianças poder estar relacionada à ação de fármacos ototóxicos e ou intercorrências neonatais. De acordo com Sartorato, Guerra (2002), em pesquisa realizada em São Paulo, a frequência da mutação 35delG é de aproximadamente 1:100, semelhante à encontrada neste estudo. Os resultados assemelham-se também pelo fato de os casos identificados serem heterozigotos, nos dois estudos. Oliveira et al (2002) encontraram resultado de 22% de frequência da mutação 35delG em famílias de surdos. Castillo et al (2002) revelaram que 67% dos casos de surdez da Espanha eram portadores da mutação no gene GJB2 e 67% nos casos de Cuba.

Casano et al (1999) relataram que o mecanismo postulado de que a mutação mitocondrial torna o indivíduo mais suscetível à ação de aminoglicosídeos ocorre pelo fato de a mutação tornar o RNA mais semelhante à bactéria, onde a ação bactericida vai agir.

6 CONCLUSÕES

Finalizando o estudo, em seguida de uma aprofundada análise estatística sobre o uso de fármacos ototóxicos em neonatos de alto risco e da possibilidade destes causarem dano ao sistema auditivo periférico destas crianças, conclui-se que:

1. a prevalência da perda auditiva sensorineural nos neonatos de alto risco foi de 11,6%;
2. houve associação entre o uso de amicacina (*OR* 5,95), cefotaxima (*OR* 6,92), ceftazidima (*OR* 9,96), furosemida (*OR* 5,37), fentamina (*OR* 5,72), dexametazona (*OR* 4,79), imipenem (*OR* 6,72), vancomicina (*OR* 5,05) e a ocorrência de perda auditiva sensorineural;
3. houve associação causal entre a perda auditiva sensorineural em neonatos de alto risco e os fármacos ototóxicos administrados em conjunto: amicacina e cefotaxima (*OR* 5,35), cefotaxima e furosemida (*OR* 7,02), ceftazidima e furosemida (*OR* 12,17), ceftazidima e vancomicina (*OR* 9,12);
4. há dois fatores fortemente associados a perda auditiva sensorineural, o uso de assistência ventilatória por meio de máscara e septicemia; e

5. a frequência das alterações genéticas pesquisadas foi de 0,8% da mutação 35delG em heterozigose e de 0% das mutações mitocondriais A1555G e A7445G.

Abstract

Objectives: To calculate the prevalence of the sensorineural hearing loss in high-risk newborn babies; to verify the existence of causal association between ototoxic drugs and sensorineural hearing loss in high-risk newborns; to identify other factors associated with sensorineural hearing loss in high-risk neonates and also to establish the genetic mutations' frequency related to sensorineural hearing loss in high-risk newborns.

Methods: The research carried out was of the analytical etiological retrospective kind and of the case-control type which was nestled in cohort study. It was carried out in 250 high-risk premature newborns with minimum permanence of 48 hours in Intensive Care Neonatal Unit. There were altogether 29 cases and 221 controls. In the first stage of the study, soon after the patients were discharged from hospital, the data were collected from hospitals and from the people responsible for the process, it was carried out an auditory selection for distortion product otoacoustic emissions and tympanometry. In the next, three months after the patients had been discharged from hospital, a new collection of data regarding health condition in the period was carried out. It was an auditory selection for distortion product otoacoustic emissions and tympanometry. In the third stage, six months later, a new collection of data about health conditions in the period was carried out. The same exams were done, as well as visual reinforcement audiometry. In cases with suspicion of hearing loss, it was also carried out an ABR and otoacoustics emissions through transient stimuli. For the correct analysis of research results and to discard the possibility of hearing loss related to non syndromic genetic origin or genetic susceptibility for aminoglycosides, a genetic test for the mutations: 35delG, A1555G and A7445G mitochondrial was carried out in all the children. **Results:** The independent variables related to the sensorineural hearing loss were analyzed. The association between medicine use and the occurrence of such loss; the use of each isolated drug and the occurrence of sensorineural hearing loss; the combinations of two medicines; comparison of the newborn prevalence of sensorineural hearing loss between those who had made use of two medicines together and the prevalence between those who had made use of just one or the other or even of none of the two

medicines of the combination; estimative, through logistic regression, of the adjusted and non adjusted association between the use of the two medicines together and the occurrence of sensorineural hearing loss; and the genetic mutations' frequency of 35delG and mitochondriais A1555G and A7445G. **Conclusions:** The prevalence of sensorineural hearing loss in high-risk newborns was 11,6%; the causal associations of hearing loss in high risk neonates and the managed ototoxic drugs were: amicacina and cefotaxima (*OR* 5,35), cefotaxima and furosemida (*OR* 7,02), ceftazidima, furosemida (*OR* 12,17), ceftazidima and vancomicina (*OR* 9,12); two factors are strongly associated to sensorineural hearing loss: the use of ventilatorie assistance by means of mask and sepsis. The frequency of the genetic mutations was 0,8% for the 35delG in heterozigoze and 0% for mitochondriais mutations A1555G and A7445G.

7 ANEXOS

Anexo 1

Instrumento de coleta de dados

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

PESQUISA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE

DOUTOR EM CIÊNCIAS PELA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

EFEITO DE FÁRMACOS OTOTÓXICOS NA AUDIÇÃO DE
RECÉM-NASCIDOS DE ALTO RISCO

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

<p>I. IDENTIFICAÇÃO</p> <p>1. N°. de registro no Estudo: _____</p> <p>2. N°. do Prontuário: _____</p> <p>3. Data da coleta dos dados: ____/____/____</p> <p>4. Nome da mãe: _____</p> <p>5. Idade da Mãe: _____</p> <p>6. Escolaridade da Mãe: 0 a 5ª Série (1) 6ª a 8ª Série (2) 2º Grau (3) Superior (4)</p> <p>7. Profissão da Mãe: Do Lar (1) Professora (2) Costureira (3) Outros (4)</p> <p>8. Salário da Mãe: <1 mínimo (1) 1 a 2 mínimos (2) 3 ou mais mínimos (3)</p> <p>9. Idade do Pai: _____</p> <p>10. Profissão do Pai: Motorista (1) Operário (2) Comerciante (3) Outros (4)</p> <p>11. Salário do Pai: < 1 mínimo (1) 1 a 2 mínimos (2) 3 ou mais mínimos (3)</p> <p>12. Número de cômodos da casa: _____</p> <p>13. Número de pessoas residentes: _____</p> <p>14. Sistema de Esgoto no bairro onde mora: (1) Não (2) Sim Endereço: Rua: _____ N°. _____ Bairro: _____ Cep.: _____ Fone: _____</p> <p>15. Nome da criança: _____</p> <p>16. Data do Nascimento: ____/____/____</p> <p>17. Idade Cronológica: _____</p> <p>18. Sexo da Criança: (1) Masculino (2) Feminino</p>	<p>RG _____</p> <p>PRON _____</p> <p>DC ____/____/____</p> <p>IDADEM _____</p> <p>ESCM _____</p> <p>PROFM _____</p> <p>SALARM _____</p> <p>IDADEP _____</p> <p>PROFPAI _____</p> <p>SALARPAI _____</p> <p>COMODO _____</p> <p>NPESS _____</p> <p>SISTEMESG _____</p> <p>DN ____/____/____</p> <p>IC _____</p> <p>SEXO _____</p>
<p>II. HISTÓRIA FAMILIAR</p> <p>19. Existe história de surdez na família? (1) Não (2) Sim</p> <p>20. Há parentesco entre os pais ? (1) Não (2) Sim</p>	<p>HISTSUR _____</p> <p>GPARENT _____</p>
<p>III. ANTECEDENTES GESTACIONAIS</p>	

<p>21. Doenças que ocorreram na gravidez da criança index.</p> <p>a) Toxoplasmose (1) Não (2) Sim</p> <p>b) Rubéola (1) Não (2) Sim</p> <p>c) Citomegalovírus (1) Não (2) Sim</p> <p>d) Herpes simples (1) Não (2) Sim</p> <p>e) Sífilis (1) Não (2) Sim</p> <p>f) Hipertensão (1) Não (2) Sim</p> <p>g) Nefropatia (1) Não (2) Sim</p> <p>h) Diabetes (1) Não (2) Sim</p> <p>22. Trauma na gravidez da criança index.</p> <p>(1) Não (2) Sim</p> <p>23. Uso de medicação ototóxica durante a gravidez da criança.</p> <p>a) Antibiótico (1) Não (2) Sim Especificar: _____</p> <p>b) Antibiótico aminoglicosídeo (1) Não (2) Sim Especificar: _____</p> <p>c) Diuréticos de alça (1) Não (2) Sim Especificar: _____</p> <p>d) Quimioterápicos (1) Não (2) Sim Especificar: _____</p> <p>e) Abortivos (1) Não (2) Sim Especificar: _____</p> <p>f) Outros (1) Não (2) Sim Especificar: _____</p> <p>24. Parto da criança index.</p> <p>(1) Normal (2) Cesária</p>	<p>TOXO _____</p> <p>RUBEOLA _____</p> <p>CITOME _____</p> <p>HERPES _____</p> <p>SIFILIS _____</p> <p>HIPERTEN _____</p> <p>NEFRO _____</p> <p>DIABETES _____</p> <p>TRAUMA _____</p> <p>ANTIBI _____</p> <p>ANTIESPE _____</p> <p>ANTIAMINO _____</p> <p>ANTIAESPE _____</p> <p>DIUALÇA _____</p> <p>DIUESPE _____</p> <p>QUIMIO _____</p> <p>QUIMIOESP _____</p> <p>ABORTI _____</p> <p>ABORTIESP _____</p> <p>OUT _____</p> <p>OUTESP _____</p> <p>PARTO _____</p>
<p>IV. CARACTERÍSTICAS DE SAÚDE E MORBIDADE DA CRIANÇA AO NASCER E DURANTE O PERÍODO DE INTERNAMENTO</p> <p>25. APGAR da criança:</p> <p>1º. Minuto _____ 5º. Minuto _____</p>	
	<p>APGPRIM _____</p> <p>APGQUIN _____</p>

26. Prematuro AIG () PIG () GIG ()	PREMA _____
27. Idade Gestacional: _____	IG _____
28. Traumatismo de parto: (1) Não (2) Sim	TRAUPAR _____
29. Peso da criança ao nascimento: _____ gramas	PESNASC _____
30. Hiperbilirrubinemia com necessidade de transfusão sanguínea. (1) Não (2) Sim	HIPERBI _____
31. Permanência em UTIN. Tempo de: _____	UTIN _____
32. Permanência no Hospital: _____	HOSP _____
33. Oxigenoterapia. (1) Não (2) Sim	OXI _____
Máscara (1) Não (2) Sim	MASCA _____
Hood (1) Não (2) Sim	HOOD _____
Respirador (1) Não (2) Sim	RESPR _____
CPAP (1) Não (2) Sim	CPAP _____
34. Doenças Infecciosas e intercorrentes.	MENINGI _____
a) Meningite Bacteriana (1) Não (2) Sim	SEPSE _____
b) Sepses (1) Não (2) Sim	INFEHOS _____
c) Infecção Hospitalar (1) Não (2) Sim	INFEPAR _____
d) Infecção Intra-parto (1) Não (2) Sim	AIDS _____
e) AIDS (1) Não (2) Sim	PNEUMO _____
f) Pneumonia (1) Não (2) Sim	POLICI _____
g) Policitemia (1) Não (2) Sim	

35. Medicação.	
a) Antibióticos aminoglicosídeos (1) Não (2) Sim	AMINO _____
Especificar:	
Gentamicina (1) Não (2) Sim	GENTA _____

Via de Administração ()IM ()EV Duração do Tratamento: _____ Total Administrado: _____	VAGENTA _____ TGENTA _____ DTGENTA _____
Amicacina (1) Não (2) Sim Via de Administração ()IM ()EV Duração do Tratamento: _____ Total Administrado: _____	AMICA _____ VAAMICA _____ TAMICA _____ DTAMICA _____
h) Outros Antibióticos (1) Não (2) Sim Especificar:	OUTROSAN _____
Oxacilina (1) Não (2) Sim Via de Administração ()IM ()EV Duração do Tratamento: _____ Total Administrado: _____	OXACI _____ VAOXACI _____ TOAXI _____ DTOXACI _____
Penicilina Cristalina (1) Não (2) Sim Via de Administração ()IM ()EV Duração do Tratamento: _____ Total Administrado: _____	PENICI _____ VAPENICI _____ TPENICI _____ DTPENICI _____
Ampicilina (1) Não (2) Sim Via de Administração ()IM ()EV Duração do Tratamento: _____ Total Administrado: _____	AMPICI _____ VAAMPICI _____ TAMPICI _____ DTAMPICI _____
Vancomicina (1) Não (2) Sim Via de Administração ()IM ()EV Duração do Tratamento: _____ Total Administrado: _____	VANCO _____ VAVANCO _____ TVANCO _____ DTVANCO _____
Cefotaxima (1) Não (2) Sim Via de Administração ()IM ()EV Duração do Tratamento: _____ Total Administrado: _____	CFOTAX _____ VACEFOTAX _____ TCFOTAX _____ DTCEFOTAX _____

<p>Ceftazidima (1) Não (2) Sim Via de Administração ()IM ()EV Duração do Tratamento: _____ Total Administrado: _____</p>	<p>CEFTAZ _____ VACEFTAZ _____ TCEFTAZ _____ DTCEFTAZ _____</p>
<p>Ceftriaxona (1) Não (2) Sim Via de Administração ()IM ()EV Duração do Tratamento: _____ Total Administrado: _____</p>	<p>CEFTRI _____ VACEFTRI _____ TCEFTRI _____ DTCEFTRI _____</p>
<p>Imipenem (1) Não (2) Sim Via de Administração ()IM ()EV Duração do Tratamento: _____ Total Administrado: _____</p>	<p>IMIPE _____ VAIMIPE _____ TIMIPE _____ DTIMIPE _____</p>
<p>c) Diurético de Alça (1) Não (2) Sim Especificar :</p>	<p>DIURE _____</p>
<p>Furosemida (1) Não (2) Sim Via de Administração ()IM ()EV Duração do Tratamento: _____ Total Administrado: _____</p>	<p>FUROSE _____ VAFUROSE _____ TFUROSE _____ DTFUROSE _____</p>
<p>d) Outros Diuréticos (1) Não (2) Sim</p>	<p>OUTROS _____</p>
<p>Hidroclorotiazida (1) Não (2) Sim Via de Administração ()IM ()EV Duração do Tratamento: _____ Total Administrado: _____</p>	<p>HIDROC _____ VAHIDROC _____ THIDROC _____ DTHIDROC _____</p>
<p>Espironolactona (1) Não (2) Sim Via de Administração ()IM ()EV Duração do Tratamento: _____ Total Administrado: _____</p>	<p>ESPIRO _____ VAESPIRO _____ TESPIRO _____ DTESPIRO _____</p>
	<p>FENTA _____</p>

e) **Outros Fármacos****Fentamina** (1) Não (2) Sim

Via de Administração ()IM ()EV

Duração do Tratamento: _____

Total Administrado: _____

Dexametazona (1) Não (2) Sim

Via de Administração ()IM ()EV

Duração do Tratamento: _____

Total Administrado: _____

Aminofilina (1) Não (2) Sim

Via de Administração ()IM ()EV

Duração do Tratamento: _____

Total Administrado: _____

Anfotericina B (1) Não (2) Sim

Via de Administração ()IM ()EV

Duração do Tratamento: _____

Total Administrado: _____

VAFENTA _____

TFENTA

DTFENTA _____

DEXA _____

VADEXA _____

TDEXA

DTDEXA _____

AMINO _____

VAAMINO _____

TAMINO

DTAMINO _____

ANFO _____

VAANFO _____

TANFO

DTANFO _____

AEOPD5D _____

AEOPD8D _____

AEOPD11D _____

AEOPD16D _____

AEOPD24D _____

AEOPD34D _____

AEOPD48D _____

V. AVALIAÇÃO AUDITIVA

36. Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção.

a) Orelha direita

Amplitude das EOAPD:

593 Hz _____

843 Hz _____	AEOPD67D _____
1187 Hz _____	
1687 Hz _____	EOPDS5D _____
2406 Hz _____	EOPDS8D _____
3406 Hz _____	EOPDS11D _____
4812 Hz _____	EOPDS16D _____
6781 Hz _____	EOPDS24D _____
Relação sinal/ruído:	EOPDS34D _____
593 Hz _____	EOPDS48D _____
843 Hz _____	EOPDS67D _____
1187 Hz _____	
1687 Hz _____	
2406 Hz _____	
3406 Hz _____	AEOPD4E _____
4812 Hz _____	AEOPD5E _____
6781 Hz _____	AEOPD8E _____
	AEOPD11E _____
b) Orelha esquerda	AEOPD15E _____
Amplitude das EOAPD:	AEOPD22E _____
593 Hz _____	AEOPD3E _____
843 Hz _____	AEOPD45E _____
1187 Hz _____	
1687 Hz _____	
2406 Hz _____	EOPDS5E _____
3406 Hz _____	EOPDS8E _____
4812 Hz _____	EOPDS11E _____
6781 Hz _____	EOPDS16E _____
	EOPDS24E _____
Relação sinal/ruído:	EOPDS34E _____
593 Hz _____	EOPDS48E _____
843 Hz _____	EOPDS67E _____
1187 Hz _____	
1687 Hz _____	

2406 Hz _____	
3406 Hz _____	
4812 Hz _____	
1 Hz _____	
37. Timpanometria	VMAED _____
a) Orelha direita	PPRES _____
Timpanometria (Tom de prova – 226 Hz):	PADMD _____
Volume do meato acústico externo (ml) _____	GRAD _____
Pico de pressão (daPa) _____	
Pico de admitância da orelha média (ml) _____	MAEE _____
Gradiente (daPa) _____	PPRESE _____
	PADME _____
	GRAE _____
b) Orelha esquerda	
Timpanometria (Tom de prova – 226 Hz):	
Volume do meato acústico externo (ml) _____	RCPD _____
Pico de pressão (daPa) _____	RCPE _____
Pico de admitância da orelha média (ml) _____	
Gradiente (daPa) _____	
38. Pesquisa do Reflexo Cócleo-Palpebral	
a) Orelha Direita (1) Não (2) Sim	
b) Orelha Esquerda (1) Não (2) Sim	
	3ANTIBI _____
	3ANTIESP _____
	3AANTAMI _____
	3AAESP _____
	3DIUAL _____
	3DIUAESP _____
	3QUIMIO _____
	3QUIMIESP _____
VI. SAÚDE E MORBIDADE DA CRIANÇA ATÉ O 3º MÊS APÓS A ALTA HOSPITALAR. DATA: ____/____/____	
39. A criança fez uso de medicação durante este período?	
a) Antibiótico (1) Não (2) Sim	
Especificar: _____	3MENINGI _____

<p>b) Antibiótico aminoglicosídeo (1) Não (2) Sim Especificar: _____</p> <p>c) Diuréticos de alça (1) Não (2) Sim Especificar: _____</p> <p>d) Quimioterápicos (1) Não (2) Sim Especificar: _____</p>	<p>3SEPSE _____</p> <p>3AIDS _____</p> <p>3PAROT _____</p> <p>3SARAM _____</p> <p>3PNEUMO _____</p> <p>3INFEINT _____</p> <p>3OUTRASD _____</p> <p>3OUTRADESP _____</p>
<p>40. A criança foi acometida por alguma doença infecciosa?</p> <p>a) Meningite Bacteriana (1) Não (2) Sim</p> <p>b) Sepses (1) Não (2) Sim</p> <p>c) AIDS (1) Não (2) Sim</p> <p>d) Parotidite (1) Não (2) Sim</p> <p>e) Sarampo (1) Não (2) Sim</p> <p>f) Penumonia (1) Não (2) Sim</p> <p>g) Infecção Intestinal (1) Não (2) Sim</p> <p>h) Outras doenças (1) Não (2) Sim</p> <p>i) Outros Especificar: _____</p>	<p>3INTER _____</p> <p>3TEINTERN _____</p>
<p>41. A criança foi internada neste período?</p> <p>(1) Não (2) Sim</p> <p>Tempo de internação: _____</p>	
<p>VII. AVALIAÇÃO AUDITIVA</p> <p>42. Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção.</p> <p>a) Orelha direita</p> <p>Amplitude das EOAPD:</p> <p>593 Hz _____</p>	<p>3AEOPD5D _____</p> <p>3AEOPD8D _____</p> <p>3AEOPD11D _____</p> <p>3AEOPD16D _____</p> <p>3AEOPD24D _____</p> <p>3AEOPD34D _____</p> <p>3AEOPD48D _____</p> <p>3AEOPD67D _____</p> <p>3EOPDS5D _____</p>

843 Hz _____	3EOPDS8D _____
1187 Hz _____	3EOPDS11D _____
1687 Hz _____	3EOPDS16D _____
2406 Hz _____	3EOPDS24D _____
3406 Hz _____	3EOPDS34D _____
4812 Hz _____	3EOPDS48D _____
6781 Hz _____	3EOPDS67D _____
Relação sinal/ruído:	
593 Hz _____	
843 Hz _____	3AEOPD4E _____
1187 Hz _____	3AEOPD5E _____
1687 Hz _____	3AEOPD8E _____
2406 Hz _____	3AEOPD11E _____
3406 Hz _____	3AEOPD15E _____
4812 Hz _____	3AEOPD22E _____
6781 Hz _____	3AEOPD3E _____
	3AEOPD45E _____
b) Orelha esquerda	
Amplitude das EOAPD:	
593 Hz _____	3EOPDS5E _____
843 Hz _____	3EOPDS8E _____
1187 Hz _____	3EOPDS11E _____
1687 Hz _____	3EOPDS16E _____
2406 Hz _____	3EOPDS24E _____
3406 Hz _____	3EOPDS34E _____
4812 Hz _____	3EOPDS48E _____
6781 Hz _____	3EOPDS67E _____
Relação sinal/ruído:	
593 Hz _____	
843 Hz _____	
1187 Hz _____	
1687 Hz _____	3VMAED _____

2406 Hz _____	3PPRES _____
3406 Hz _____	3PADMD _____
4812 Hz _____	3GRAD _____
6781 Hz _____	
43. Timpanometria	
a) Orelha direita	3MAEE _____
Timpanometria (Tom de prova – 226 Hz):	3PPRESE _____
Volume do meato acústico externo (ml) _____	3PADME _____
Pico de pressão (daPa) _____	3GRAE _____
Pico de admitância da orelha média (ml) _____	
Gradiente (daPa) _____	3RCPD _____
b) Orelha esquerda	3RCPE _____
Timpanometria (Tom de prova – 226 Hz):	
Volume do meato acústico externo (ml) _____	
Pico de pressão (daPa) _____	
Pico de admitância da orelha média (ml) _____	
Gradiente (daPa) _____	
44. Pesquisa do Reflexo Cócleo-Palpebral	
a) Orelha Direita (1) Não (2) Sim	
b) Orelha Esquerda (1) Não (2) Sim	
	6ANTIBI _____
	6ANTIESP _____
	6AANTAMI _____
	6AAESP _____
	6DIUAL _____
	6DIUAESP _____
VIII. ACOMPANHAMENTO- RETORNO ____/____/____	
IX. SAÚDE E MORBIDADE DA CRIANÇA DO 3^o. AO 6^o. MÊS	6QUIMIO _____
APÓS A ALTA HOSPITALAR- DATA- ____/____/____	6QUIMIESP _____

<p>45. A criança fez uso de medicação durante este período?</p> <p>a) Antibiótico (1) Não (2) Sim Especificar: _____</p> <p>b) Antibiótico aminoglicosídeo (1) Não (2) Sim Especificar: _____</p> <p>c) Diuréticos de alça (1) Não (2) Sim Especificar: _____</p> <p>d) Quimioterápicos (1) Não (2) Sim Especificar: _____</p>	<p>6MENINGI_____</p> <p>6SEPSE_____</p> <p>6AIDS_____</p> <p>6PAROT_____</p> <p>6SARAM_____</p> <p>6PNEUMO_____</p> <p>6INFEINT_____</p> <p>6OUTRASD_____</p> <p>6OUTRADESP_____</p> <p>6INTER_____</p> <p>6TEINTERN_____</p>
<p>46. A criança foi acometida por alguma doença ?</p> <p>a) Meningite Bacteriana (1) Não (2) Sim</p> <p>b) Sepses (1) Não (2) Sim</p> <p>c) AIDS (1) Não (2) Sim</p> <p>d) Parotidite (1) Não (2) Sim</p> <p>e) Sarampo (1) Não (2) Sim</p> <p>f) Pneuonia (1) Não (2) Sim</p> <p>g) Infecção Intestinal (1) Não (2) Sim</p> <p>h) Outras doenças (1) Não (2) Sim</p> <p>i) Outros Especificar: _____</p>	<p>6AEOPD5D_____</p> <p>6AEOPD8D_____</p> <p>6AEOPD11D_____</p> <p>6AEOPD16D_____</p> <p>6AEOPD24D_____</p> <p>6AEOPD34D_____</p> <p>6AEOPD48D_____</p> <p>6AEOPD67D_____</p>
<p>47. A criança foi internada neste período? (1) Não (2) Sim Tempo de internação: _____</p>	
<p>X. AVALIAÇÃO AUDITIVA</p>	
<p>45. Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção.</p> <p>a) Orelha direita Amplitude das EOAPD:</p>	<p>6EOPDS5D_____</p> <p>6EOPDS8D_____</p> <p>6EOPDS11D_____</p>

593 Hz _____	6EOPDS16D ____
843 Hz _____	6EOPDS24D ____
1187 Hz _____	6EOPDS34D ____
1687 Hz _____	6EOPDS48D ____
2406 Hz _____	6EOPDS67D ____
3406 Hz _____	
4812 Hz _____	
6781 Hz _____	6AEOPD4E _____
	6AEOPD5E _____
Relação sinal/ruído:	6AEOPD8E _____
593 Hz _____	6AEOPD11E _____
843 Hz _____	6AEOPD15E _____
1187 Hz _____	6AEOPD22E _____
1687 Hz _____	6AEOPD3E _____
2406 Hz _____	6AEOPD45E _____
3406 Hz _____	
4812 Hz _____	
6781 Hz _____	6EOPDS5E _____
	6EOPDS8E _____
b) Orelha esquerda	6EOPDS11E _____
Amplitude das EOAPD:	6EOPDS16E _____
593 Hz _____	6EOPDS24E _____
843 Hz _____	6EOPDS34E _____
1187 Hz _____	6EOPDS48E _____
1687 Hz _____	6EOPDS67E _____
2406 Hz _____	
3406 Hz _____	
4812 Hz _____	
6781 Hz _____	
	6VMAED _____
Relação sinal/ruído:	6PPRES D _____
593 Hz _____	6PADMD _____
843 Hz _____	6GRAD _____
1187 Hz _____	

1687 Hz _____	
2406 Hz _____	
3406 Hz _____	
4812 Hz _____	6MAEE _____
6781 Hz _____	6PPRESE _____
	6PADME _____
	6GRAE _____
49. Timpanometria	
a) Orelha direita	
Timpanometria (Tom de prova – 226 Hz):	
Volume do meato acústico externo (ml) _____	6RCPD _____
Pico de pressão (daPa) _____	6RCPE _____
Pico de admitância da orelha média (ml) _____	
Gradiente (daPa) _____	
b) Orelha esquerda	
Timpanometria (Tom de prova – 226 Hz):	
Volume do meato acústico externo (ml) _____	
Pico de pressão (daPa) _____	
Pico de admitância da orelha média (ml) _____	ARV5 _____
Gradiente (daPa) _____	ARV1 _____
	ARV2 _____
	ARV4 _____
50. Pesquisa do Reflexo Cócleo-Palpebral	
a) Orelha Direita (1) Não (2) Sim	
b) Orelha Esquerda (1) Não (2) Sim	DV _____
	PEATED _____
	PEATELD _____
	PEATEE _____
	PEATELE _____
51. Avaliação Comportamental	
ARV em Campo Livre	
500 Hz _____	
1000 Hz _____	
	ALTA _____

<p>2000 Hz _____</p> <p>4000 Hz _____</p> <p>52. Detecção de voz em Campo livre _____ dBNA</p> <p>53. Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico- PEATE</p> <p>a) Orelha Direita (1) Presente (2) Ausente</p> <p>Limiar _____</p> <p>b) Orelha Esquerda (1) Presente (2) Ausente</p> <p>Limiar _____</p> <p>XII. ENCAMINHAMENTO</p> <p>Alta ()</p> <p>Otorrinolaringologista ()</p> <p>Diagnóstico Audiológico ()</p> <p>Adaptação de Aparelho Auditivo ()</p> <p>Intervenção Fonoaudiológica ()</p> <p>XII. EXAME GENÉTICO</p> <p>Data da Coleta: ____/____/____</p> <p>Resultado:</p> <p>Mutação 35 delG Alelo 1 :</p> <p>(1) Não (2) Sim</p> <p>Mutação 35 delG Alelo 2 :</p> <p>(1) Não (2) Sim</p> <p>Mutação Mitocondrial A1555G e A744G:</p> <p>(1) Não (2) Sim</p>	<p>ORL _____</p> <p>DAUD _____</p> <p>AASI _____</p> <p>IFONO _____</p> <p>MUT35AL1 _____</p> <p>MUT35AL2 _____</p> <p>MUTMIT _____</p>
--	---

Anexo 2

Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Estudo: Efeito de Fármacos Ototóxicos na Audição de Recém-nascidos de Alto Risco.

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo estudar a associação entre fármacos ototóxicos e a perda auditiva sensorineural em recém-nascidos de alto risco.

Para isso, será realizada avaliação da audição, estudo genético em seu filho e serão aplicados questionários para construir a história da criança.

Nesta avaliação, a criança será submetida a testes de audição e coleta de sangue no consultório particular da pesquisadora.

Para tanto, deverão ser realizados os seguintes procedimentos:

- coleta de dados dos prontuários sobre intercorrências no parto e no período de internação da criança;
- questionário com perguntas sobre o nível sócio econômico da família e a saúde da criança após a alta hospitalar;
- exame de emissões otoacústicas evocadas- produto de distorção, pesquisa do reflexo cócleo-palpebral, timpanometria, audiometria com reforço visual e nível de detecção de voz, em todas as crianças;
- pesquisa dos potenciais evocados auditivos e emissões otoacústicas transientes nas crianças do grupo de casos;

- coleta de uma amostra de 1 a 2ml de sangue que será encaminhada para análise genética no Laboratório de Genética Humana da Unicamp-SP; e
- encaminhamento para adaptação de aparelho auditivo e terapia fonoaudiológica para todas as crianças portadoras de perda auditiva.

Nos testes de emissões otoacústicas, a criança permanecerá no colo da mãe e, por meio de uma sonda, colocada no canal auditivo externo, serão apresentados estímulos sonoros e realizada análise da capacidade auditiva da criança.

No exame de timpanometria, apresenta-se variação de pressão e estímulo sonoro por meio de sonda para análise do funcionamento da orelha média.

Para a realização da audiometria com reforço visual e nível de detecção de voz, a criança deverá permanecer no colo da mãe e responder a estímulos sonoros apresentados em campo livre.

A Pesquisa do Reflexo Cócleo-Palpebral será realizada por meio do estímulo sonoro do agogô.

Na avaliação dos potenciais evocados auditivos serão fixados três eletródios e utilizados fones de inserção, para emissão de sons e captação das respostas do nervo auditivo.

No caso do diagnóstico de perda auditiva sensorineural, as crianças serão encaminhadas ao programa de doação de aparelho auditivo, para iniciarem o uso da amplificação, e ingressarão no tratamento fonoaudiológico com o objetivo de receber estimulação auditiva e de linguagem.

Estes métodos de avaliação auditiva não causam nenhum desconforto ou risco para a saúde da criança, havendo um grande benefício para as crianças diagnosticadas com perda auditiva, pois receberão aparelho auditivo e acompanhamento fonoaudiológico, proporcionando um adequado desenvolvimento

de linguagem. Trata-se de um estudo de caso-controle, testando a hipótese de que o uso de fármacos ototóxicos e presença de mutação genética aumentam o risco de lesão auditiva em neonatos de alto risco. Neste estudo, os objetivos são identificar e descrever os danos causados à audição dos recém-nascidos de alto risco pelo uso de fármacos ototóxicos, estudar as características dos recém-nascidos de alto risco com perda auditiva em relação ao uso de fármacos ototóxicos, calcular prevalência da perda auditiva em recém-nascidos de alto risco usuários de ototóxicos e avaliar a presença das mutações genéticas nesta população.

Em qualquer etapa do estudo, o (a) responsável pela criança terá acesso ao profissional responsável pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A pesquisadora é a fonoaudióloga Marília Fontenele e Silva Câmara, que pode ser encontrada na Avenida Washington Soares, 1321, telefones: 4773166, 32216348 ou 99869779. Caso tenha alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj 14, telefone: 5571 1062, fax: 5539 7162 – e-mail: cepunifesp@epm.br.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

Todas as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum deles.

V. S^a. tem o direito de se manter atualizado (a) sobre os resultados parciais da pesquisa, não havendo despesas pessoais em qualquer fase do estudo, incluindo os exames. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se houver qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Acredito, pois, ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Efeito de Fármacos Ototóxicos na Audição de Recém-nascidos de Alto Risco”.

Eu discuti com a fonoaudióloga Marília Fontenele e Silva Câmara, sobre minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente

Data: __/__/__

Assinatura da testemunha

Data: __/__/__

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Marília Fontenele e Silva Câmara

Fortaleza, Ce

Data: __/__/__

Anexo 3

Aceite do Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo

Anexo 4

Aceite do Comitê de Ética da Universidade de Fortaleza

8 REFERÊNCIAS

Abramovich SJ, Gregory S, Slemick M, Stewart A. Hearing loss in very low birthweight infants treated with neonatal intensive care. Arch Dis Child 1979;54:421-26.

Alborch MO, Ventura AM, Callejo JG, Baixauli FF, Beneito MPM, Algarra JM. Monitoring drug ototoxicity with distortion products. Acta Otorrinolaringol Esp 2000;51:387-95.

American Speech Language Hearing Association. Guidelines for screening for hearing impairments and middle ear disorders. ASHA 1990;2 Suppl:17-24.

Anagnostakis D, Petmezakis J, Papazissis G, Messaritakis J, Matsaniotis N. Hearing loss in low-birth-weight infants. Am J Child 1982;36:602-4.

Anagnostakis D, Messaritakis J, Mandyla H. Risk factors of sensorineural hearing loss in preterm infants. Biol Neonate 1997;72:327-28.

Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research. 3rd ed. London (GB): Blackwell Scientific Publications; 1994. p.132-4.

Azevedo MF. Avaliação e acompanhamento audiológico de neonatos de risco. Acta Awho 1991;10:107-16.

Azevedo MF. Triagem Auditiva Neonatal. In: Ferreira LP, Befi-Lopes DM, Limongi SCO. Tratado de Fonoaudiologia. São Paulo: ROCA; 2004. p.604-16.

Baart, LMB. Validity of Large Scale Standardised Behavioural Screening. Acta Otolaryngol 1991;482:94-101.

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-Tima curve regardless of concentration. Antimicrob Agents Chemother 1991;35(6):1070-74.

Bergman I, Hirsch RP, Fria TJ. Cause of hearing loss in high-risk premature infant. J Pediatr 1985;106:95.

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

Borradori C, Fawer CL, Buclin T, Calame, A. Risk factors of sensorineural hearing loss in preterm infants. *Biol Neonate* 1997;71:1-10.

Brown DR, Watchko JF, Sabo D. Neonatal sensorineural hearing loss associated with furosemide: a case control study. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:816-23.

Brown DR, Watchko JF, Sabo D. Hearing impairment in preterm very low birthweight babies detected at term by brainstem auditory evoked responses. *Acta Paediatr* 2001; 90:1411-15.

Câmara MFS. Audição de recém-nascidos de alto risco. Fortaleza (Ce): Universidade de Fortaleza; 1999.

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

Casano RAMS, Johnson DF, Bykhovskaya Y, Torricelli F, Bigozzi M, Fischel-Ghodsian N. Inherited susceptibility to aminoglycoside ototoxicity: genetic heterogeneity and clinical implications. *Am J Otolaryngol* 1999;20(3):151-6.

Castillo ID, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, Castillo FJ, Álvarez A, Tellería D, et al. A deletion involving the connexin 30 gene in nonsyndromic hearing impairment. *N Eng J Med* 2002;346(4):243-9.

Chapchap, MJ. Potencial Evocado Auditivo de Tronco Cerebral (PEATC) e das Emissões Otoacústicas Evocadas (EOAE) em Unidade Neonatal. In: Andrade CRF, organizadora. Fonoaudiologia em berçário normal e de risco. São Paulo: LOVISE; 1996. p.169-99.

Chapchap MJ, Segre CM. Universal newborn hearing screening and transient evoked otoacoustic emission: new concepts in Brazil. *Scand Audiol* 2001; 30 Suppl 53:33-6.

Chu K, Elimian A, Barbera J, Ogburn P, Spitzer A, Quirk JG. Antecedents of newborn hearing loss. *Obstet Gynecol* 2003;101(3):584-8.

Cohn ES, Kelley PM. Clinical phenotype and mutation in connexin 26 (DFNB1/GHB2), the most common cause of childhood hearing loss. *Am J Med Genet* 1999; 24;89(3):130-6.

Cohn ES, Kelley PM, Fowler TW, Gorga MP, Lefkowitz DM, Kuehn HJ, et al. Clinical studies of families with hearing loss attributable to mutations in the connexin 26 gene (GJB2/DFNB1). *Pediatrics* 1999;3(3):546-50.

Costa SMB, Costa Filho AO. O Estudo dos Potenciais Evocados Acusticamente do Tronco Cerebral em recém-nascidos pré-termo. *Rev Brás Otorrinol* 1998;64(3):231-8.

Cotanche DA, Hennig AK. Loss and regeneration of cochlear hair cell innervation following sound and drug damage. *Cell and Molecular Biology of the Ear*. New York : Lim Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2000; p.145-55.

Cryns K, Camp GV. Deafness genes and their diagnostic applications. *Audiol Neurootol* 2004;9(1):2-22.

De Hoog M, Van Zanten BA, Hop WC, Overbosch E, Weisglas-Kuperus N, Van Den Anker JN. Newborn hearing screening: tobramycin and vancomycin are not risk factors for hearing loss. *J Pediatr* 2003;142(1):41-6.

Downs MP, Sterritt GM. A guide to newborn and infant hearing screening programs. *Arch Otolaryng* 1967;85:15-22.

Doyle LW, Keir E, William HK, Ford GW, Rickards AL, Kelly EA. Audiologic assessment of extremely low birth weight Infants: a preliminary report. *Pediatrics* 1992;90(5):744-9.

Eden D, Ford RP, Hunter MF, Malpas TJ, Darlow B, Gourley J. Audiological screening of neonatal intensive care unit graduates at high risk of sensorineural hearing loss. *N Z Med J* 2000;113(1110):182-3.

Engel-Yeger B, Zaaroura S, Zlotogora J, Shalev S, Hujeirat Y, Carrasquillo M, et al. A large deletion including most of GJB6 in recessive non syndromic deafness: a digenic effect? *Eur J Hum Genet* 2002;10:72-6.

Engel-Yeger B, Zaaroura S, Zlotogora J, Shalev S, Hujeirat Y, Carrasquillo M, et al. Otoacoustic emission and brainstem evoked potentials in compound carriers of conexin 26 mutation. *Hear Res* 2003;175(1-2):140-51.

Erenberg A, Lemons J, Sia C, Tunkel D, Ziring P. Newborn and infant hearing loss: detection and intervention. *Pediatrics* 1999;103:527-30.

Ertl T, Hadzsiev K, Vincze O, Pytel J, Szabo I, Sulyok E. Hyponatremia and sensorineural hearing loss in preterm infants. *Biol Neonate* 2001;(79):109-12.

Finitzo-Hieber R, Mc Cracken GH, Brown KC. Prospective controlled evaluation of auditory function in neonates given netilmicin or amikacin. *J Pediatr* 1985;106:129.

Froding CA. Acoustic investigation of newborn infants. *Acta Otolaryngol* 1959;52:31-40.

Garcia CFD, Isaac ML, Oliveira JAA. Emissão Otoacústica Evocada Transitória: instrumento para detecção precoce das alterações auditivas em recém-nascidos a termo e pré-termo. Rev Bras Otorrinolaringol 2002;68 (3):344-51.

Gorga MP, Stover L, Neely ST, Montoya D. The use of cumulative distributions to determine critical values and levels of confidence for clinical distortion product otoacoustic emission measurements. *J Acoust Soc Am*. 1996;100:968-77.

Gorga MP, Norton SJ, Sininger YS, Cone-Wesson B, Folsom RC, Vohr BR, et al. Identification of neonatal hearing impairment: distortion product otoacoustic emissions during the perinatal period. *Hear & Hearing* 2000;21(5):400-24.

Hatzopoulos S, Pelosi G, Petruccelli J, Rossi M, Vigi V, Chierici R, Martini A. Efficient otoacoustic emission protocols employed in a Hospital-based Neonatal Screening Program. *Acta Otolaryngol* 2001;121:269-73.

Hayes D. Newborn hearing screening: selected experience in the United States. *Scand Audiol* 2001;30 Suppl 53:29-32.

Hirsch, A. Behavioural tests: applications and limitations in comparison with brainstem response audiometry. Acta Otolaryngol 1991; 482:118-24.

Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: Wiley & Sons; 1989.

Huy PTB, Deffrennes D. Aminoglycoside ototoxicity: Influence of dosage regimen on drug uptake and correlation between membrane binding and some clinical features. Acta Otolaryngol 1988;(105):511-15.

Joint Committee on Infant Hearing. Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. Pediatrics. 2000;106:798-817.

Karchmer M, Allen T. The functional assessment of deaf and hard of hearing students. Am Ann Deaf 1999 Apr;144:68-7.

Kemp DT, Ryan S. Otoacoustic emission tests in neonatal screening programmes. Acta Otolaryngol 1991;482:73-84.

Kiemens F, Lucas T, Ramsebner R, Schofer C, Baumgartner W-D, Weipoltshammer K, Erginel-Unaltuna N, et al. A novel connexin 26 mutation associated with autosomal recessive sensorineural deafness. *Audiol Neurotol* 2004;9(1):47-50.

Kile JE. Identification of hearing impairment in children: a 25-year review. *Infant Todler Intervention*. 1993;3:155.

Kohelet D, Usher M, Arbel E, Arlazoroff A, Goldberg M. Effect of gentamicin on the auditory brainstem evoked response in term Infants: a preliminary report. *Pediatric Res* 1990;28(3):232-4.

Kok MR, Van Zanten GA, Brocaar MP, Jongejan HTM. Click-evoked oto-acoustic emissions in very-low-birth-weight Infants: a cross-sectional data analysis. *Audiology* 1994;33:152-64.

Kountakis SE, Skoulas I, Phillips D, Chang CY. Risk factors for hearing loss in neonates: a prospective study. *Am J Otolaryngol* 2002; 23(3):133-7.

Kuhweide R. Experimental evidence of ototoxicity of ear drops. A review of the literature, *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1995;49:293-98.

Laer LV, Camp GV. Genes in the ear: what have we learned over the last years? *Scand Audiol* 2001;30(53):44-53.

Lehmann EL. Nonparametrics. Statistical Methods Based on Ranks. Holden-Day Inc, Oakland, California (US): Holden-Day; 1975.

Lerer I, Sagi M, Ben-Neriah Z, Wang T, Haya L, Abeliovich D. A deletion mutation in GJB6 cooperating with a GJB2 mutation in trans in non-syndromic deafness: a novel founder mutation in Ashkenazi Jews. *Mutation in Brief* 2001;(458):1-8.

Lima DR. Manual de farmacologia clínica, terapêutica e toxicologia. São Paulo: Medsi; 2003 (Volume 2).

Lloyd-Puryear MA, Forsman I. Newborn screening and genetic testing. *JOGNN* 2002;31(2):200-7.

Lonsbury-Martin BL, Martin GK, Telischi FF. Emissões otoacústicas na prática clínica. In: Musiek FE, Ritelmann WF. *Perspectivas atuais em avaliação auditiva*. São Paulo: Manole;2001. p.163-92.

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

Mahoney CF, Kemp DT. Distortion product otoacoustic emission delay measurement in human ears. *J Acoust Soc Am* 1995;97:3721-35.

Marlow ES, Hunt LP, Marlow N. Sensorineural hearing loss and prematurity. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000; 82(2):F141-4.

Martín G, Benito JI, Condado MA, Morais D, Fernández Calvo JL. Diagnóstico precoce de hipoacusia infantil: protocolo de detección em neonatos de alto riesgo. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000;51(1):31-5.

Mauk GW, Behrens TR. Historical, political, and technological context associated with early identification of hearing loss. *Semin Hearing*. 1993;14:1-17.

Mencher GT. Challenge of epidemiological research in the developing world: overview. *Audiology* 2000;39:178-83.

Mirochnick MH, Miceli JJ, Kramer PA, Chapron DJ, Raye JR. Furosemide pharmacokinetics in very low birth weight infants. *The Journal of Pediatrics* 1998; p. 653-57.

Moussalle MM, Rangel MI, Baú, ALW, Stangler S, Gomes NHG, Moussalle S. Prevenção e abordagem do uso de drogas ototóxicas. *Acta Med* 1997;1(1):100-8.

Naarden KV, Decouflé P. Relative and attributable risks for moderate to profound bilateral sensorineural hearing impairment associated with lower birth weight in children 3 to 10 years old. *Pediatrics* 1999;104(4):905-10.

Namyslowski G, Morawski K, Urbaniec N, Lisowska G, Trybalska G, Oslislo A. The hearing system in newborns from the Upper Silesia. Assessment of TEOAE depending on selected parameters of delivery disorders. *Scand Audiol* 2001;30 Suppl 52:21-4.

Nield TA, Schrier S, Ramos AD, Platzker ACG, Warburton D. Unexpected hearing loss in high-risk infants. *Pediatrics* 1986; 78(3):417-22.

Noni MD, Doyle LW, Ford GW, Keir E, Michael J, Rickards AL, Kelly EA, Callanan C. Auditory function at 14 years of age of very-low-birthweight children. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2001; 43:191-196.

Northern JL, Hayes DH. Universal screening for infant hearing impairment: necessary, beneficial and justifiable. *Audiology Today*. 1994;6:10-13

Ochi A, Yasuhara A, Kobayashi Y. Comparison of distortion product otoacoustic emissions with auditory brain-stem response for clinical use in neonatal intensive care unit. *Eletroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108(6):577-83.

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

Oliveira JAA, Rossato M, Lima VTA. Células ciliadas isoladas em cultura: um novo modelo para estudo da ototoxicidade. *Rev Bras Otorrinolaringol* 1995;161(1):70-8.

Oliveira CA, Guerra ATM, Sartorato EL. Deafness resulting from mutations in the GJB2 (conexin 26) gene in Brazilian patients. *Clin Genet* 2002;61:354-58.

Pandya A, Arnos KS, Xia JX, Welch KO, Blanton SH, Friedman TB, et al. Frequency and distribution of GJB2 (connexin 26) and GJB6 (connexin 30) mutations in a large north american repository of deaf probands. *Genet Med* 2003;5(4):295-303.

Paparella MM, Fox RY, Schachern PA. Diagnosis and treatment of sensorineural hearing loss in children. *Otolaryngol Clin North Am* 1989;22:51.

Parving A. Congenital hearing disability: epidemiology and identification: a comparison between two health authority districts. *Int J Pediatr Otolaryngol* 1993;27:29-46.

Popelka GR, Karzon RK, Arjmand EM. Growth of the 2f1-f2 distortion product otoacoustic emission for low-level stimuli in human neonates. *Ear Hear* 1995;16:159-65.

Pursley DM, Cloherty JP. Identificando o recém-nascido de alto risco e avaliando idade gestacional, prematuridade, pós-maturidade e os recém-nascidos grandes para a idade gestacional e os pequenos para a idade gestacional. In: Stark AR, Cloherty JP. *Manual de Neonatologia*. Rio de Janeiro: Medsi; 2000. p.39-54.

Rabelo JIC, Machado OVO. *Normatização do Uso Racional de Antimicrobianos*. Fortaleza (CE): Secretaria de Saúde do Estado; 2002.

Raineri GG, Coube CZV, Costa Filho OA, Alvarenga KF. Distortion product otoacoustic emissions in normal hearing neonates. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2001;67(5):644-48.

Ratynska J, Mueller-Malesinska M, Senderski A, Kochanek K, Hadi H, Skarzynski H, Grzanka A. A distribution of risk factors for hearing impairment in the population of normal hearing and impaired children – analysis base on the high risk questionnaire. *Cent East Eur J Oto-Rhino-Laryngol Head Neck Surg* 1999;12:71-6.

Ratynska J, Grzanka A, Mueller-Malesinska M, Skarzynski H, Hatzopoulos S. Correlations between risk factors for hearing impairment and TEOAE screening test outcome in neonates at risk for hearing loss. *Scand Audiol* 2001;30 Suppl 52:15-17.

Roizen NJ. Etiology of hearing loss in children. *Pediatrics*. 1999;46:49-65.

Romero CA, Castillo EG, Secades CM, López JR, López LA, Valiente, PS. Once daily gentamicin dosing in neonates. *Pediatric Infect Dis J* 1998;17 (12):1169-1171.

Ruben RJ. Detection of the Infant with Congenital/Early Acquired Hearing Disability, *Acta Otolaryngol* 1991; 482:111-16.

Ruben RJ. Effectiveness and Efficacy of Early Detection of Hearing Impairment in Children. *Acta Otolaryngol* 1991; 482:127-31.

Ruggieri-Marone M, Lichtig I, Marone SAM. Recém-nascidos gerados por mães com alto risco gestacional: estudo das emissões otoacústicas produto de distorção e do comportamento auditivo. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2002;68(2):230-37.

Russo ICP. Overview of audiology in Brazil: state of the art. *Audiology* 2000;39:202-06.

Sackett DL, Haynes RB, Gordon HG, Tugwell P. *Epidemiología clínica ciência básica para la medicina clínica. 2ª ed. Buenos Aires(AR): Editorial Médica Panamericana;1994. p.1-424.*

Salamy A, Eldredge L, Tooley WH. Neonatal status and hearing loss in high-risk infants. *J Pediatr.* 1989;114:847.

Sartorato EL, Gottardi E, Oliveira CA, Magna LA, Annichio-Bizzacchi JM, Seixas CA, Maciel-Guerra AT. Determination of the frequency of the 35delG allele in Brazillian neonates. *Clin Genet* 2000; 58:339-40.

Sartorato EL, Guerra ATM. Genes do silêncio: a complexidade clínica da surdez genética. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2002; 68(5):903-6.

Sena APC. The reality of speech- language therapy in hearing impaired patients of medical attention integrated department. 25º International Congress of Audiology; 2000. p. 261.

Sergi P, Pastorino G, Ravazzani P, Tognola G, Grandori F. A hospital based universal neonatal hearing screening programme using click-evoked otoacoustic emissions. *Scand Audiol* 2001;30 Suppl 52:18-20.

Silva MF. Estudo da audição de recém-nascidos de alto risco em maternidade de referência de Fortaleza, Ceará [tese]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 1997.

Skopnik H, Heimann G. Once daily aminoglycoside dosing in full term neonates. *The pediatric Infectious Disease Journal* 1995; 14(1):71-72.

Smith RJ. Screening audiometry using the high-risk register in a level III nursery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:1306-11.

Smurzynski J. Longitudinal measurements of distortion-product and click-evoked otoacoustic emissions of preterm infants: Preliminary results. *Ear Hear.* 1994;15:21023.

Solomon JA. Hearing loss in very low birthweight infants treated with neonatal intensive care. *Arch of Dis in child.* 1979;54:421-26.

Stika U, Rasinski C, Gall V. Results of neonatal screening with transitory evoked otoacoustic emissions. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1995;199:71-7.

U.S. Preventive Services Task Force – Newborn hearing screening: Recommendations and Rationale. *American Family Physician* 2001; 64(12):1995-99.

Uziel A, Piron JP Evoked Otoacoustic Emissions from Normal Newborns and Babies Admitted to an Intensive Care Baby Unit. *Acta Otolaryngol* 1991; 482:85-91.

Valkama AM, Laitakari KT, Tolonen EU, Vayrynen MR, Vainionpaa LK, Kiovisto ME. Prediction of permanent hearing loss in high-risk preterm infants at term age. *Eur J Pediatr* 2000;159(6):459-64.

Van Zanten BG, Kok MR, Brocaar MP, Sauer PJ. The Click evoked otoacoustic emission in preterm born infants in the post conceptional age range between 30 and 68 weeks. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995;32:187-97.

Vohr BR, Widen JE, Cone-Wesson B, Sininger YS, Gorga MP, Folsom RC, et al. Identification of neonatal hearing impairment: characteristics of infants in the neonatal Intensive care unit and well-baby nursery. *Ear & Hearing* 2000; 21(5):373-82.

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.

Watkin PM, Baldwin M, Macenery G. Neonatal at risk screening and the identification of deafness. *Arch Dis Child* 1991;66:1130-35.

Weber BA, Diefendorf A. Triagem auditiva neonatal. In: Musiek FE, Ritelmann WF. *Perspectivas atuais em avaliação auditiva*. São Paulo: Manole; 2001. p.323-41.

Wong D, Shah CP. Identification of impaired hearing in early childhood. *Can Med Assoc J* 1979;121:529.

Yoshinaga-Itano C, Sedey A, Coulter DK, Mehl AL. Language of early and later identified children with hearing loss. *Pediatrics* 1998;102:1161-71.

Bibliografia Consultada

Azevedo MF, Vieira RM, Vilanova LCP. Desenvolvimento auditivo de crianças normais e de alto risco. São Paulo : Plexus; 1995.

Carvalho WB. Ventilação pulmonar mecânica no recém-nascido. In: Bassetto MCA, Brock R, Wajnsztein R. Neonatologia: um convite à atuação fonoaudiológica. São Paulo: LOVISE; 1998. p.133-41.

Distortion Product Otoacoustic Emissions System – User Manual. MA (US): Grason-Stadler;1998.

GSI 33 Versão 1 Middle-Ear Analyzer – Instruction Manual . MA (US): Grason-Stadler; 1999.

Longman dictionary of contemporary english. 3th ed. England; 1995

Pereira MG. Métodos empregados em epidemiologia. In: Pereira MG. Epidemiologia. Teoria e prática. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. p.269-88.

Rother ET; Braga MER. Como elaborar sua tese: estrutura e referências. São Paulo; 2001.

Rouquayrol Z, Almeida Filho N. Epidemiologia & Saúde. Fortaleza: Medsi; 1999.

Service and user's manual. Illinois (US): Bio-Logic Systems Corp.; 2002.

Young TE, Mangum B. NEOFAX. 14^a ed. Raleigh (US): Acorn Publishing ; 2001.