

Efeito de fármacos ototóxicos na audição de recém-nascidos de alto risco

Effects of ototoxic drugs in the hearing of high risk newborns

Marília Fontenele e Silva Câmara¹, Marisa Frasson de Azevedo², José Wellington de Oliveira Lima³,
Edi Lúcia Sartorato⁴

RESUMO

Objetivos: Calcular a incidência da perda auditiva sensorineural (PASN) em recém-nascidos de alto risco, verificar se existe associação causal entre o uso de fármacos ototóxicos em neonatos de alto risco e a PASN e estabelecer a frequência das mutações genéticas relacionadas à PASN em neonatos de alto risco. **Métodos:** A pesquisa foi uma coorte retrospectiva e prospectiva realizada em 250 crianças. Foi realizada coleta de dados em prontuários e com os responsáveis, triagem auditiva por emissões otoacústicas-produto de distorção, timpanometria, audiometria com reforço visual, potencial evocado auditivo de tronco encefálico e emissões otoacústicas transientes. A pesquisa das mutações genéticas 35delG e mitocondriais A1555G e A7445G, foi fundamental para avaliar a possibilidade da PASN ser de origem genética não-sindrômica. **Resultados:** A incidência da PASN foi de 11,6%, as associações causais entre a PASN e os fármacos administrados foram: amicacina e cefotaxima (OR 5,35), cefotaxima e furosemida (OR 7,02), ceftazidima e vancomicina (OR 9,12). A frequência da mutação 35delG foi de 0,8% e para as mutações mitocondriais A1555G e A7445G foi 0%. **Conclusão:** A incidência de PASN em recém-nascidos de alto risco foi alta, apresentando importante relação causal com o uso de medicamentos e pequena relação com mutações genéticas.

Descritores: Perda auditiva/genética; Perda auditiva/epidemiologia; Perda auditiva/induzido quimicamente; Surdez/genética; Surdez/epidemiologia; Surdez/induzido quimicamente; Prematuro; Amicacina/toxicidade; Furosemida/toxicidade; Vancomicina/toxicidade; Gentamicinas/toxicidade; Combinação de medicamentos

INTRODUÇÃO

A deficiência auditiva na infância ocasiona importantes retardos no desenvolvimento da linguagem, comprometendo a comunicação, cognição, relacionamento, sociabilidade, emotividade, aprendizagem, realizações acadêmicas e as oportunidades vocacionais⁽¹⁾. No Brasil, o maior país da América do Sul, com 190 milhões de habitantes⁽²⁾, 1,5% são deficientes auditivos, onde a principal causa desta deficiência em crianças é desconhecida e em segundo lugar está a rubéola⁽³⁾. A perda

auditiva sensorineural (PASN), é a anormalidade congênita mais frequente, e quando bilateral, sua incidência é de 1 a 2 para cada 1.000 nascidos vivos⁽⁴⁾. Em pesquisa realizada sobre audição de recém-nascidos de alto risco, em uma maternidade de Fortaleza, foram avaliadas 600 crianças, e diagnosticados 5% de PASN⁽⁵⁾.

Na infância, a ocorrência de perda auditiva sensorineural está associada ao uso de antibióticos, principalmente aos aminoglicosídeos^(6,7), diuréticos de alça⁽⁸⁾ e outros fatores tais como, ruído na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN)⁽⁹⁾, infecção neonatal, meningite bacteriana, hiperbilirrubinemia, anóxia perinatal, oxigenoterapia⁽¹⁰⁾, e hereditariedade^(11,12). Em particular, a frequência de uso de antibióticos em UTIN vem crescendo nos últimos anos como consequência do aumento na disponibilidade de UTIN e dos avanços tecnológicos que tem proporcionado maior sobrevivência de neonatos de muito baixo peso (<1500g), de 50% em 1981 para 85% em 2007⁽¹³⁾.

Neste trabalho, apresenta-se os resultados de um estudo de coorte prospectiva e retrospectiva realizado com o objetivo de calcular a incidência de PASN, verificar se existe associação entre o uso de fármacos e a ocorrência de PASN e estabelecer a frequência de mutações genéticas relacionadas à PASN em neonatos de alto risco.

Trabalho realizado no Departamento de Fonoaudiologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil

(1) Doutora, Professora do Curso de Fonoaudiologia da Universidade de Fortaleza – UNIFOR – Fortaleza (CE), Brasil

(2) Doutora, Professora Adjunta do Curso de Fonoaudiologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil

(3) Doutor, Professor Adjunto da Universidade Estadual do Ceará – UECE – Fortaleza (CE), Brasil

(4) Doutora, Professora da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP - São Paulo (SP), Brasil

Endereço para correspondência: Marília Fontenele e Silva Câmara. R. Marcos Macêdo, 44/800, Aldeota, Fortaleza (CE), Brasil, CEP: 60150-190. E-mail: marilia@unifor.br

Recebido em: 15/7/2009; **Aceito em:** 26/10/2009

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte prospectiva e retrospectiva em recém-nascidos de alto risco prematuros, com permanência mínima de 48 horas em UTIN, peso ao nascimento menor que 2500 gramas e idade gestacional inferior a 37 semanas. O grupo de estudo foi formado por recém-nascidos vivos, em uma Maternidade Escola e dois hospitais públicos, assim como neonatos de cinco maternidades particulares.

Foram acompanhados 311 recém-nascidos de alto risco, dos quais 61 foram excluídos, destes, 59 por não comparecerem às consultas de acompanhamento, um por falecimento e um por ter ficado dependente de oxigênio, não podendo deslocar-se 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.

A pesquisa compôs-se por três etapas de avaliação auditiva, pois os fármacos ototóxicos podem causar lesão progressiva^(6,7). O potencial ototóxico dos aminoglicosídeos apresenta tendência cumulativa no fluido linfático da orelha interna, persistindo após serem eliminados. É importante ressaltar que a meia-vida da furosemida é maior em prematuros e que o sinergismo farmacocinético com os aminoglicosídeos resulta num acúmulo na orelha interna⁽¹⁴⁾.

Na primeira etapa do estudo, após a alta hospitalar, foi realizada 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, seis 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. Para complementar o diagnóstico da perda auditiva sensorioneural, foram realizados também o potencial evocado auditivo de tronco encefálico e emissões otoacústicas por estímulos transientes.

As informações sobre cada um dos fármacos, dosagem total, forma e tempo de administração, como também as características de saúde e morbidade da criança ao nascimento e durante o período de internamento, foram obtidas analisando-se as prescrições e intercorrências diárias registradas em prontuário. Das mães ou responsáveis foram coletados dados sobre aspectos sócio-econômicos, história familiar de perda auditiva, antecedentes gestacionais e intercorrências até os seis meses após a alta hospitalar.

Precedendo todos os procedimentos de avaliação auditiva, o meato acústico externo foi inspecionado, com otoscópio marca Riester®, observando-se a presença de secreção, vérnix ou corpo estranho, que impossibilitassem a realização dos exames auditivos. Este método permitiu também estimar o tamanho ideal da oliva a ser conectada na sonda para perfeita vedação do meato acústico externo.

A avaliação auditiva realizada por meio de emissões otoacústicas-produto de distorção (EOPD), analisa o funcionamento da orelha interna com grande especificidade, sendo 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®, seguindo-se os parâmetros de faixa de frequência de 593 a 6781 Hz, intensidades de 65 e 55 dB-NPS, relação de F2/F1 igual a 1,22, sendo captados os PD em quatro oitavas obtendo-se 2 pontos por oitava com estímulo sequencial. A avaliação auditiva por EOPDs é o método mais indicado para identificar perda auditiva induzida por ototóxicos, pois a PASN instala-se primeiramente nas frequências sonoras altas, a partir de 4 kHz⁽¹⁵⁾. O critério de normalidade adotado foi amplitude entre 10 e 20 dB-NPS e sinal/ruído igual ou superior a seis, a partir de 2 kHz.

A timpanometria foi realizada com o objetivo de conhecer as condições da orelha externa e média, que podem influenciar nos resultados dos demais exames. O equipamento utilizado foi o microprocessador, GSI 33 versão 1 *Middle-Ear Analyzer*, da marca Grason Stadler®. Os parâmetros para realização deste teste foram variação automática de pressão de +200 a -400 daPa, a uma velocidade de 50 daPa/s e tom de prova de 226 Hz. Foram adotados os critérios de normalidade de +100 a -100 daPa para o pico de pressão, 0,1 a 0,6 ml para o pico de admitância, 0,6 a 0,8 ml para o volume do canal e 60 a 150 daPa para o gradiente.

A observação comportamental da audição das crianças por meio do desencadeamento do reflexo cócleo-palpebral foi realizada com o instrumento agogô, posicionado a 20 cm, no plano de cada pavilhão auricular, para a apresentação do estímulo sonoro. O resultado foi considerado normal quando houve presença deste reflexo.

A audiometria com reforço visual foi realizada utilizando-se o equipamento GSI-16, da marca Grason Stadler®, o qual possui dois canais. O sistema de campo livre compõe-se de dois auto-falantes posicionados lateralmente, à altura dos pavilhões auriculares da criança e estímulos visuais em forma de bonecos iluminados. As respostas comportamentais apresentadas pelas crianças, a partir de um condicionamento auditivo/visual, foram registradas, na medida em que estas localizavam adequadamente o estímulo sonoro. O resultado foi apresentado em decibel nível de audição (dBNA) para os tons puros nas frequências de 250 Hz, 500 Hz, 1 kHz, 2 kHz e 4 kHz. Utilizou-se o estímulo em frequência modulada, com duração de 20 segundos, variando de 20 a 90 dBNA de modo ascendente. Como critério de normalidade considerou-se níveis mínimos de audição igual ou inferior a 40 dBNA para a média de 500 Hz a 4 kHz.

Por meio da captação dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico, realizou-se avaliação auditiva com resposta objetiva, sendo o procedimento não invasivo capaz de analisar os potenciais auditivos gerados pelo VIII par craniano e vias auditivas centrais do tronco encefálico baixo. Foi utilizado

o equipamento GSI-55, da marca Grason Stadler®, com um canal de registro, três eletrodos e estímulo clique, que estimula primeiramente as atividades basais da cóclea, em frequências altas, concentrado em 3 kHz, sendo enviados no mínimo 2048 estímulos, pelo meato acústico externo com fone de inserção, em intensidade variando de 5 a 85 dBNA em polaridade negativa. A idade mínima considerada para realizar este exame foi 40 semanas pós-concepcional⁽¹⁶⁾. As respostas captadas foram analisadas quanto à presença das ondas I, III e V, valores de latências absolutas e interpicos de acordo com a idade cronológica. O limiar eletrofisiológico considerado normal foi menor ou igual a 40 dBNA.

As emissões otoacústicas evocadas por estímulos transientes analisam o funcionamento das células ciliadas externas da cóclea quando produzido sinal acústico controlado enviado em nível do meato acústico externo. Para realização deste teste, foi utilizado o equipamento AUDX, da marca Bio-logic Systems Corp. As respostas captadas foram analisadas em parâmetros de medidas de percentual de reprodutibilidade e da diferença entre os valores da amplitude e do ruído. O estímulo acústico utilizado foi o clique, sendo capaz de estimular a cóclea globalmente, possibilitando a identificação de perdas auditivas de 25 dBNA ou maiores. Os parâmetros para realização do teste foram: faixa de frequência do estímulo evocador de 1286 Hz a 3536 Hz, intensidade do estímulo evocador de 80 dBpeNPS e número máximo de estímulos aceitos de 512. Como critério de normalidade foi considerada reprodutibilidade mínima de 70% e relação sinal/ruído de seis ou mais.

De acordo com todas as etapas de avaliação auditiva e diversos métodos utilizados, foi considerada audição normal quando a criança apresentou o resultado de todos os exames segundo os critérios de normalidade adotados, em ambos os ouvidos.

A PASN foi detectada na primeira, segunda ou terceira etapa. O diagnóstico audiológico da PASN foi concluído após todas as etapas e todos os exames realizados, caracterizada por qualquer grau de perda auditiva, em qualquer frequência sonora, em um ou ambos os ouvidos. A idade da criança ao diagnóstico da PASN é fundamental para o sucesso da reabilitação, pois quanto mais nova a criança iniciar, melhor o prognóstico.

Todas as crianças portadoras de PASN foram encaminhadas para diagnóstico otorrinolaringológico, programa de doação de prótese auditiva do Sistema Único de Saúde (SUS) e intervenção fonoaudiológica.

A etiologia genética da PASN pode ser parte integrante de um quadro síndrômico ou apresentar-se de forma isolada. Atualmente, acredita-se que mais de 100 genes estejam envolvidos na etiologia da PASN não-sindrômica⁽¹⁷⁾. A mutação genética 35delG, está envolvida em 70% dos casos de PASN não-sindrômica com herança recessiva e em 10 a 20% de todas as PASN⁽¹⁸⁾. As mutações genéticas relacionadas à PASN não-sindrômica podem ocorrer tanto em genes nucleares como em genes mitocondriais. Portadores de mutações mitocondriais A1555G e A7445G em contato com antibióticos aminoglicosídeos, podem apresentar PASN não-sindrômica com característica progressiva⁽¹⁹⁾. Com o objetivo de avaliar a possibilidade da PASN ser de origem genética não-sindrômica nas crianças

estudadas e destas serem portadoras de suscetibilidade genética para instalar a PASN após o uso de aminoglicosídeos, em todas as crianças foram coletadas amostras de sangue e realizado estudo genético da mutação 35 delG, mitocondriais A1555G e A7445G. A análise foi feita no Laboratório de Genética Humana de outra instituição.

Na análise estatística, inicialmente, estimou-se a associação não ajustada entre variáveis independentes e a ocorrência de PASN. Estas variáveis eram fatores que poderiam ter influência na ocorrência de PASN e que portanto seriam potenciais confundidores da relação entre uso de fármacos e a ocorrência de PASN. Quando as variáveis independentes eram categóricas, comparou-se a incidência de PASN entre as categorias das variáveis independentes pelo teste do Qui-quadrado de Pearson ou do Teste Exato de Fisher. O primeiro foi usado quando o valor esperado de todas as células da tabela de contingência era maior que cinco e o segundo quando pelo menos uma célula apresentou valor esperado menor que cinco. As incidências foram consideradas significativamente diferentes quando a probabilidade das mesmas serem semelhantes foi inferior a 5% ($p < 0,05$). A associação entre variáveis independentes não categóricas (idade do recém-nascido, idade gestacional, APGAR do 1º minuto, APGAR do 5º minuto, peso ao nascer, tempo de permanência no hospital e tempo de permanência na UTIN) e a ocorrência de PASN foi estimada através da comparação da distribuição das variáveis entre recém-nascidos portadores de PASN e com audição normal através do teste não paramétrico da Soma dos Postos de Wilcoxon. As variáveis que nesta análise estavam associadas à PASN com $p \leq 0,250$, foram consideradas potenciais confundidores nas análises descritas a seguir.

Avaliou-se a associação entre o uso de fármacos e a ocorrência de PASN, ajustando para os potenciais confundidores. Os fármacos foram selecionados para a análise multivariada pelo seguinte processo: 1) Verificou-se a frequência com a qual dois ou mais fármacos foram usados pelo mesmo paciente; 2) Selecionou-se pares de fármacos A e B, de forma que quando um paciente havia usado o fármaco A, pelo menos 70% deles havia usado também o fármaco B, e vice-versa. Optou-se pela análise da combinação de dois fármacos, em vez de fármacos isolados, devido a alta frequência com que dois fármacos foram administrados juntos em função dos esquemas terapêuticos preconizados pela Secretaria de Saúde do Estado⁽²⁰⁾. Finalmente, estimou-se, através de regressão logística multivariada, a associação entre combinações de dois fármacos e a ocorrência de PASN, ajustando para potenciais confundidores e para os fármacos incluídos nos outros pares que não o par analisado. No modelo multivariado, avaliou-se a interação entre dois fármacos através de uma variável obtida pelo produto das duas variáveis correspondentes.

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

RESULTADOS

Distribuição dos neonatos estudados nas maternidades apresentou 44,4% das crianças encaminhadas da Maternidade Escola, 48,4% de um hospital público, 3,2% do outro hospital

público e 4,0% de maternidades particulares. Foram acompanhados 311 recém-nascidos de alto risco, dos quais 61 foram excluídos. Das 250 crianças que concluíram o estudo, em 29 (11,60%) foi definido o diagnóstico de PASN de qualquer grau, em qualquer frequência sonora, em um ou ambos os ouvidos. O restante, 221 (88,40%) apresentou resultado de todos os exames auditivos realizados nas três etapas, dentro dos critérios de normalidade adotados.

Com relação ao número de fármacos usados pelo mesmo paciente, observou-se que 79% dos pacientes usaram dois ou mais fármacos e que 50% usaram três ou mais. Também, pelo menos 70% dos pacientes que usaram o primeiro fármaco usaram o segundo e pelo menos 70% dos pacientes que usaram o segundo fármaco usaram também o primeiro para as seguintes combinações de fármacos: 1) gentamicina + penicilina; 2) ami-

cacina + cefotaxima; 3) amicacina + furosemida; 4) cefotaxima + furosemida; e 5) ceftazidima + vancomicina.

Inicialmente, estudou-se a relação não ajustada entre potenciais exposições (variáveis categóricas) experimentadas pelas mães e pelos neonatos e a ocorrência de PASN (Tabela 1). A incidência de PASN foi mais elevada entre os neonatos filhos de mães que fizeram uso de abortivos. Também a incidência de PASN foi mais elevada entre os neonatos que: (i) usaram máscara ou se submeteram à ventilação mecânica; (ii) tiveram sepse, infecção neonatal, ou pneumonia; (iii) foram acometidos por anemia ou hemorragia pulmonar. Por outro lado, não foi observada uma associação significativa entre a PASN e hipertensão da mãe, tipo de parto, traumatismo do parto, meningite bacteriana, infecção intra-parto, osteopenia e hiperbilirrubinemia do neonato.

Tabela 1. Incidência de perda auditiva sensorineural, segundo variáveis independentes categóricas, num estudo sobre o efeito de fármacos ototóxicos na audição de recém-nascidos de alto risco

| Variáveis independentes | | Total | Incidência de PASN | | Valor de p |
|-------------------------------|---------|-------|--------------------|-------|------------|
| | | | N | % | |
| Fármacos na gravidez | | | | | |
| Abortivo | Não | 238 | 25 | 10,5 | 0,038* |
| | Sim | 12 | 4 | 33,33 | |
| Patologias na gravidez | | | | | |
| Hipertensão arterial | Não | 186 | 25 | 13,3 | 0,121** |
| | Sim | 64 | 4 | 6,3 | |
| Condições do parto | | | | | |
| Tipo | Normal | 99 | 14 | 14,1 | 0,121** |
| | Cesárea | 151 | 15 | 9,9 | |
| Traumatismo | Não | 238 | 26 | 10,9 | 0,150* |
| | Sim | 12 | 3 | 25,0 | |
| Oxigenoterapia | | | | | |
| Máscara | Não | 238 | 23 | 9,7 | 0,001* |
| | Sim | 12 | 6 | 50,0 | |
| Ventilação mecânica | Não | 217 | 19 | 8,8 | 0,001* |
| | Sim | 33 | 10 | 30,3 | |
| Doenças infecciosas | | | | | |
| Meningite bacteriana | Não | 248 | 28 | 11,3 | 0,219* |
| | Sim | 2 | 1 | 50,0 | |
| Sepse | Não | 233 | 23 | 9,9 | 0,007* |
| | Sim | 17 | 6 | 35,3 | |
| Infecção intra-parto | Não | 227 | 24 | 10,6 | 0,161* |
| | Sim | 23 | 5 | 21,7 | |
| Infecção neonatal | Não | 64 | 3 | 4,7 | 0,045** |
| | Sim | 186 | 26 | 14,0 | |
| Pneumonia neonatal | Não | 232 | 22 | 9,5 | 0,002* |
| | Sim | 18 | 7 | 38,9 | |
| Doenças intercorrentes | | | | | |
| Osteopenia | Não | 244 | 27 | 11,1 | 0,145* |
| | Sim | 6 | 2 | 33,3 | |
| Anemia | Não | 201 | 18 | 9,0 | 0,008** |
| | Sim | 49 | 11 | 22,5 | |
| Hemorragia pulmonar | Não | 247 | 26 | 10,5 | 0,001* |
| | Sim | 3 | 3 | 100,0 | |
| Hiperbilirrubinemia | Não | 242 | 27 | 11,2 | 0,234* |
| | Sim | 8 | 2 | 25,0 | |

* Teste Exato de Fisher; ** Teste do Qui-quadrado

Legenda: PASN = perda auditiva sensorineural

Tabela 2. Parâmetros da distribuição de variáveis independentes contínuas, segundo a ocorrência de perda auditiva sensorineural, num estudo sobre o efeito de fármacos ototóxicos na audição de recém-nascidos de alto risco

| Características do recém-nascido | Pacientes sem PASN (N=221) | | | Pacientes com PASN (N=29) | | | Valor de p |
|-----------------------------------|----------------------------|---------|------|---------------------------|---------|------|------------|
| | Média | Mediana | DP | Média | Mediana | DP | |
| Idade (em semanas) | 13,3 | 11,4 | 7,4 | 20,3 | 20 | 6,9 | 0,000 |
| APGAR no 1º minuto | 6,1 | 7 | 2 | 5,3 | 6 | 2,1 | 0,050 |
| APGAR no 5º minuto | 8 | 8 | 1,2 | 7,5 | 8 | 1,4 | 0,023 |
| Idade gestacional (em semanas) | 32,3 | 32 | 1,9 | 31,2 | 31 | 1,9 | 0,001 |
| Peso ao nascer (em gramas) | 1,502 | 1,51 | 342 | 1,372 | 1,350 | 430 | 0,057 |
| Permanência no hospital (em dias) | 32,8 | 28 | 32,6 | 45,9 | 47 | 24,8 | 0,001 |
| Permanência na UTIN (em dias) | 21,2 | 17 | 16,1 | 32,9 | 31 | 21,6 | 0,001 |

*Teste não paramétrico da Soma dos Postos de Wilcoxon

Legenda: PASN = perda auditiva sensorineural; DP = desvio-padrão; UTIN = unidade de terapia intensiva neonatal

Tabela 3. Associação ajustada entre o uso de dois fármacos associados e a ocorrência de perda auditiva sensorineural, num estudo sobre o efeito de fármacos ototóxicos na audição de recém-nascidos de alto risco

| Associação de fármacos | Odds Ratios não ajustadas para fármacos* | | | Odds Ratios ajustadas para fármacos** | | |
|---------------------------|--|------------|------------|---------------------------------------|------------|------------|
| | OR | IC | Valor de p | OR | IC | Valor de p |
| Gentamicina + penicilina | 1,05 | 0,46-2,38 | 0,894 | 0,77 | 0,22-2,72 | 0,688 |
| Amicacina + cefotaxima | 17,16 | 5,73-51,38 | 0,000 | 5,35 | 1,22-23,37 | 0,026 |
| Amicacina + furosemida | 20,31 | 6,76-61,03 | 0,000 | 2,95 | 0,48-18,22 | 0,243 |
| Cefotaxima + furosemida | 19,31 | 6,97-53,46 | 0,000 | 7,02 | 1,15-44,91 | 0,034 |
| Ceftazidima + vancomicina | 13,88 | 5,78-33,34 | 0,000 | 9,12 | 1,71-48,81 | 0,010 |

*Mas ajustadas 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. **Ajustados para as variáveis anteriores e para os fármacos incluídos nas outras combinações

Legenda: PASN = perda auditiva sensorineural; IC = intervalo de confiança; OR = odds ratio

Estudou-se a relação não ajustada entre potenciais exposições (variáveis contínuas) dos neonatos e a presença de PASN (Tabela 2). A idade da criança, a permanência no hospital e na UTI foram mais elevadas entre as crianças portadoras de PASN. No entanto, o APGAR no 1º minuto e 5º minuto, idade gestacional foram mais elevados nas crianças sem PASN. A distribuição do peso ao nascer foi semelhante em ambos os grupos.

Estimou-se a associação entre a combinação de dois fármacos e PASN (Tabela 3). Depois de ajustar para os potenciais fatores confundidores (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 e 5º minuto, idade gestacional, peso ao nascer, tempo de permanência na UTI e no Hospital) e os outros fármacos não incluídos na combinação, observou-se uma frequência mais elevada de PASN entre as crianças que fizeram uso de amicacina + cefotaxima (OR=5,35; IC 95%: 1,22-23,37), cefotaxima + furosemida (OR=7,02 IC 95%: 1,15-44,91), e ceftazidima + vancomicina (OR=9,12; IC 95%: 1,71-48,81). Por outro lado, as combinações gentamicina + penicilina e amicacina + furosemida não estavam significativamente associadas à PASN. Os resultados das análises de interação de fármacos, através de um termo criado pelo produto das variáveis correspondentes, não foram usados neste estudo por que os intervalos de confiança dos termos de interação apresentavam limites superiores muito elevados, algumas vezes maior que 100, devido à baixa incidência da PASN.

A incidência da mutação 35delG foi de 0,80%, em heterozigose, que significa apenas um alelo mutante, não obrigatoriamente determina a PASN não-sindrômica, no grupo de crianças com audição normal, e das mutações mitocondriais A1555G e A7445G, foi de 0%, excluindo, assim, a possibilidade da perda auditiva ser de origem genética ou haver fator genético predisponente.

DISCUSSÃO

Independente dos fatores determinantes da ocorrência de PASN entre recém-nascidos internados em UTIN, o estudo apresenta uma evidência que neste ambiente a incidência de PASN é significativamente mais elevada do que nos recém-nascidos em geral.

Foi observada uma incidência de 11,6% de PASN, usando como critério de PASN, qualquer grau de perda, em qualquer frequência sonora, em um ou ambos os ouvidos. Vários estudos internacionais, que usaram o mesmo critério, descrevem a incidência de PASN em neonatos. Num programa de triagem auditiva na Itália, foi descrita prevalência de 13,6% de PASN em neonatos de UTI⁽²¹⁾. Outros estudos realizados na Finlândia⁽²²⁾, Espanha⁽²³⁾ e Inglaterra⁽¹⁶⁾ obtiveram incidências de 11,8% a 14,0% de PASN. A ocorrência da PASN em neonatos de UTI, constatada por pesquisa realizada em São Paulo revelou 11,3% de incidência⁽²⁴⁾.

Entre os fatores associados à PASN, o uso de drogas oto-

tóxicas é o fator ao qual os neonatos se expõem mais frequentemente. Em várias UTINs dos Estados Unidos da América (EUA), aminoglicosídeos foram utilizados em 44,4%⁽¹⁰⁾ dos casos. Em neonatos da UTI do Hospital São Paulo, em São Paulo, Brasil, medicação ototóxica foi usada em 46% dos internados⁽²⁵⁾. Em Fortaleza, Brasil, 60% de neonatos fizeram uso de aminoglicosídeos no período de internação em UTI⁽⁵⁾. A maior incidência de exposição observada em Fortaleza pode ser explicada pelo fato de que a maternidade onde ocorreu o estudo não tem programa de triagem auditiva neonatal ou programa de prevenção da perda auditiva na infância, como ocorre nos EUA e em São Paulo.

Nas UTIN incluídas neste estudo, as crianças foram medicadas de acordo com uma norma de uso de antibióticos, seguindo o seguinte esquema: (i) primeira linha, com o uso de penicilina cristalina e gentamicina; (ii) segunda linha, amicacina e cefotaxima ou esquema tríplice, acrescentando a oxacilina ou ampicilina; (iii) terceira linha, ceftazidima, vancomicina e imipenem.

Os resultados deste estudo concordam com evidências clínicas e experimentais do efeito ototóxico da amicacina. Quando usada em associação com a cefotaxima, a incidência de PASN foi significativamente mais elevada, (*odds ratio*=5,35) entre os neonatos que fizeram uso da associação. Por outro lado, estudos experimentais demonstram que a gravidade da ototoxicidade depende do tempo de permanência da amicacina no plasma⁽²⁶⁾. Nas maternidades estudadas, este fármaco está incluído no esquema de segunda linha, significando que as crianças nas quais se administrou a amicacina já haviam feito uso de outro aminoglicosídeo, a gentamicina, juntamente com a penicilina, que não teve uma associação significativa com a PASN. Um possível efeito potencializador da ação lesiva da amicacina na audição destas crianças, é o fato deste fármaco ter sido utilizado em quadros infecciosos mais graves, consequentemente, em crianças com saúde mais frágil e mais suscetíveis a sequelas auditivas, pois nesta condição necessitavam de outras assistências terapêuticas que também representam risco para PASN, entre elas a oxigenoterapia.

No uso da cefotaxima associada à furosemida, a incidência de PASN foi sete vezes mais elevada entre os neonatos que fizeram uso da referida associação. O Comitê Estadual para Normatização do Uso Racional de Antimicrobianos da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (2002), não faz relato sobre o risco de ototoxicidade da cefotaxima, mas refere que o uso destes em associação com aminoglicosídeo e diuréticos deve ser feito criteriosamente, havendo o risco de nefrotoxicidade⁽²⁰⁾. O que se observa no resultado desta pesquisa, é que a *odds ratio* para PASN é significativa quando este fármaco é usado em conjunto com estas duas classes de medicamentos que o Comitê ressalta como maior risco de nefrotoxicidade. Observa-se uma carência de pesquisas sobre o efeito lesivo de fármacos na audição de neonatos, este fato favorece a ausência de prevenção da surdez na infância.

A vancomicina, associada à ceftazidima, apresentou *odds ratio* de 9,12, no entanto, os autores de um estudo realizado na Holanda não consideraram a vancomicina como fator de risco para aquisição da perda auditiva sensorioneural em neonatos⁽²⁷⁾. O Comitê Estadual para Normatização do Uso Racional de

Antimicrobianos da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (2002), relata como reações adversas associadas às doses elevadas de vancomicina, a nefrotoxicidade e a ototoxicidade, e que, a vancomicina interagindo com os aminoglicosídeos, potencializa a nefrotoxicidade de ambos os fármacos⁽²⁰⁾.

A furosemida é um fármaco, não antibiótico, que está significativamente associado à ocorrência de PASN quando associado à cefotaxima, este é muito citado na literatura como estando associado à ocorrência de PASN em neonatos. Segundo o Comitê Estadual, já citado, este fármaco pode causar efeito de nefrotoxicidade quando administrado juntamente com a ceftazidima⁽²⁰⁾. Num estudo, onde mediu-se a concentração plasmática de furosemida, constatou-se que o mesmo excedeu o limite de ototoxicidade, em crianças com muito baixo peso e que nasceram com menos de 29 semanas gestacionais⁽²⁸⁾. Em outros estudos, a furosemida foi apontada como sendo o fármaco mais fortemente associado à PASN em neonatos⁽¹⁴⁾ e que a ação farmacêutica da furosemida é diferente em prematuros, sendo maior a sua meia vida⁽¹⁰⁾. Num estudo de caso-controle, mostra-se a importância da dose total de furosemida administrada a neonatos⁽²⁹⁾. A administração deste fármaco não fez parte de esquemas previamente estabelecidos para o tratamento das crianças e foi indicado concomitantemente aos antibióticos da primeira, segunda e terceira linha, potencializando a ação ototóxica de ambos os fármacos. A necessidade do uso da furosemida se fez, na maioria das vezes, durante os procedimentos de transfusão sanguínea e exsanguineotransfusão, por ocorrência de anemia e hiperbilirrubinemia, tratando-se de crianças com outros potenciais determinantes de PASN.

Recém-nascidos internados em UTI são pacientes portadores de várias patologias, que frequentemente evoluem com complicações, e que são submetidos à intervenções e tratamentos farmacológicos diversos e simultâneos, tanto para tratar como para prevenir condições mórbidas, que podem contribuir para a ocorrência de perda auditiva. Esta aplicação simultânea de fármacos torna muito difícil, se não impossível, avaliar o efeito ajustado ou independente de um fármaco. Em outras palavras, a capacidade de se isolar o efeito confundidor de um fármaco, de uma intervenção ou de uma condição mórbida, mesmo com técnicas de análise multivariada, fica comprometida. Acredita-se, que pelo menos em parte, este problema tenha sido resolvido com a análise de combinação de fármacos.

As implicações práticas desta pesquisa visam prevenir a perda auditiva sensorioneural em neonatos de alto risco, orientando o uso criterioso de fármacos em UTIN, principalmente quando utilizados em combinação com outros fármacos, ressaltando-se que quanto maior a quantidade de indicadores de riscos presentes na criança, maior o risco da PASN instalar-se.

CONCLUSÃO

A incidência de PASN em recém-nascidos de alto risco foi alta, apresentando importante relação causal com o uso de medicamentos utilizados no tratamento destas crianças durante o período de internação; foi pequena a relação com alteração genética não-sindrômica, sendo possível destacar que as causas ambientais prevaleceram.

ABSTRACT

Purpose: To calculate the incidence of sensorineural hearing loss (SNHL), to verify if there is a causal association between the use of ototoxic drugs and SNHL, and to establish the frequency of genetic mutations related to SNHL in high risk newborns. **Methods:** The study was a retrospective and prospective cohort research with 250 children. Data was gathered from subjects' charts and with their caregivers. Moreover, subjects were submitted to auditory evaluation with distortion product otoacoustic emissions, tympanometry, visual reinforcement audiometry, auditory brainstem response and transient otoacoustic emissions. The study of the genetic mutation 35delG, and the mitochondrial mutations A1555G and A7445G was essential to evaluate the possibility that SNHL had a non-syndromic genetic origin. The association between the medicine use and the occurrence of hearing loss had been analyzed. **Results:** The incidence of SNHL in high risk newborns was 11.6%, and causal associations between SNHL and the drugs administered were: amikacin and cefotaxime (OR=5.35), cefotaxime and furosemide (OR=7.02), ceftazidime and vancomycin (OR=9.12). The frequencies of the mutation 35delG and mitochondrial mutations A1555G and A7445G were, respectively, 0.8% and 0%. **Conclusion:** The incidence of SNHL in high risk newborns was high, showing an important causal relation with the use of ototoxic drugs and a small relation with genetic mutations.

Keywords: Hearing loss/genetics; Hearing loss/epidemiology; Hearing loss/chemically induced; Deafness/genetics; Deafness/epidemiology; Deafness/chemically induced; Infant, premature; Amikacin/toxicity; Furosemide/toxicity; Vancomycin/toxicity; Gentamicins/toxicity; Drug combinations.

REFERÊNCIAS

- Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, Mehl AL. Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics*. 1998;102(5):1161-71.
- Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE 2000. [Internet]. Banco de Dados: Estados. [citado 2010 Ago 29]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home>.
- Russo IC. Overview of audiology in Brazil: state of the art. *Audiology*. 2000;39(4):202-6.
- Erenberg A, Lemons J, Sia C, Trunkel D, Ziring P. Newborn and infant hearing loss: detection and intervention. *American Academy of Pediatrics. Task Force on Newborn and Infant Hearing, 1998-1999. Pediatrics*. 1999;103(2):527-30.
- Câmara MFS. Estudo da audição de recém-nascidos de alto risco em maternidade de referência de Fortaleza, Ceará [dissertação]. Ceará: Universidade Federal do Ceará; 1997.
- Allegner K, Anderson BJ. Interindividual variability of aminoglycoside pharmacokinetics in preterm neonates at birth. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(12):1011-2. Comment on: *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(9):773-7.
- Touw DJ, Westerman EM, Spruij AJ. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(2):71-88. Review. Erratum in: *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(3):209-10.
- Baig M, Shakur R, Scott D. Diuretics. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2009;70(1):M13-5.
- Brown G. NICU noise and the preterm infant. *Neonatal Netw*. 2009;28(3):165-73.
- Vohr BR, Widen JE, Cone-Wesson B, Sisinger YS, Gorga MP, Folsom RC, Norton SJ. Identification of neonatal hearing impairment: characteristics of infants in the neonatal intensive care unit and well-baby nursery. *Ear Hear*. 2000;21(5):373-82.
- Sartorato EL, Guerra ATM. Genes do silêncio: a complexidade clínica da surdez genética. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2002; 68(6):903-6.
- Cryns K, Van Camp G. Deafness genes and their diagnostic applications. *Audiol Neurootol*. 2004;9(1):2-22. Review.
- Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, Bauer CR, Donovan EF, Korones SB, Laptook AR, Lemons JA, Oh W, Papile LA, Shankaran S, Stevenson DK, Tyson JE, Poole WK; NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(2):147.e1-8.
- Brown DR, Watchko JF, Sabo D. Neonatal sensorineural hearing loss associated with furosemide: a case control study. *Dev Med Child Neurol*. 1991;33(9):816-23.
- Moussalle MM, Rangel MI, Baú ARLW, Stangler S, Gomes NHG, Moussalle S. Prevenção e abordagem do uso de drogas ototóxicas. *Acta Méd (Porto Alegre)*. 1997;1(1):100-1.
- Jiang ZD, Brosi DM, Wilkinson AR. Hearing impairment in preterm very low birthweight babies detected at term by brainstem auditory evoked responses. *Acta Paediatr*. 2001;90(12):1411-5.
- Sobe T, Vreugde S, Shahin H, Berlin M, Davis N, Kanaan M, et al. The prevalence and expression of inherited connexin 26 mutations associated with nonsyndromic hearing loss in the Israeli population. *Hum Genet*. 2000;106(1):50-7.
- Piatto VB, Nascimento ECT, Alexandrino F, Oliveira CA, Lopes ACP, Sartorato EL, Maniglia JV. Genética molecular da deficiência auditiva não-sindrômica. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2005;71(2):216-23.
- Guan MX, Yan Q, Li X, Bykhovskaya Y, Gallo-Teran J, Hajek P, et al. Mutation in TRMU related to transfer RNA modification modulates the phenotypic expression of the deafness-associated mitochondrial 12S ribosomal RNA mutations. *Am J Hum Genet*. 2006;79(2):291-302.
- Rabelo JIC, Machado OVO. Normatização do uso racional de antimicrobianos. Fortaleza: Secretaria de Saúde do Estado; 2002.
- 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 Suppl*. 2001;(52):18-20.
- Valkama AM, Laitakari KT, Tolonen EU, Väyrynen MR, Vainionpää LK, Koivisto ME. Prediction of permanent hearing loss in high-risk preterm infants at term age. *Eur J Pediatr*. 2000;159(6):459-64.
- Martín G, Benito JI, Condado MA, Morais D, Fernández Calvo JL. Diagnóstico precoz de hipoacusia infantil: protocolo de detección en neonatos de alto riesgo. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2000;51(1):31-5.
- Garcia CFD, Isaac ML, Oliveira JAA. Emissão otoacústica evocada transitória: instrumento para detecção precoce de alterações auditivas em recém-nascidos a termo e pré-termo. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2002;68(3):344-52.
- Azevedo MF. Avaliação e acompanhamento audiológico de neonatos de risco. *Acta AWHO*. 1991;10(3):107-16.
- Beaubien AR, Ormsby E, Bayne A, Carrier K, Crossfield G, Downes M, et al. Evidence that amikacin ototoxicity is related to total perilymph area under the concentration-time curve regardless of concentration. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35(6):1070-4.
- 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.
- Mirochnick MH, Miceli JJ, Kramer PA, Chapron DJ, Raye JR. Furosemide pharmacokinetics in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 1988;112(4):653-7.
- Ertl T, Hadzsiev K, Vincze O, Pytel J, Szabo I, Sulyok E. Hyponatremia and sensorineural hearing loss in preterm infants. *Biol Neonate*. 2001;79(2):109-12.