

MEDICAÇÕES OTOTÓXICAS COMO FATOR DE RISCO PARA PERDA AUDITIVA EM NEONATOS PREMATUROS EGRESSOS DE UTIN: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

OTOTOXIC MEDICATION AS A RISK FACTOR FOR HEARING LOSS IN PREMATURE NEONATES DISCHARGED FROM NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT: A SYSTEMATIC REVIEW

Maria Eduarda Henrique Rangel¹; Bruna Helena de Almeida Marculino²

¹ Acadêmica do curso de Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina de Itaperuna (Afya) E-mail: emaildadudafono@gmail.com.

² Professora do curso de Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina de Itaperuna (Afya).

Eixo Temático: 01 - Saúde

RESUMO

Neonatos prematuros internados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) são frequentemente expostos a medicações com potencial ototóxico, particularmente aminoglicosídeos, o que pode comprometer o desenvolvimento auditivo, linguístico e cognitivo. Nosso objetivo foi sistematizar as evidências científicas sobre a associação entre exposição a medicações ototóxicas e perda auditiva confirmada em neonatos prematuros egressos de Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), caracterizando fatores modificadores de risco e implicações para a proteção auditiva neonatal no Brasil. Revisão sistemática conforme as diretrizes PRISMA 2020, com buscas nas bases PubMed, EMBASE, LILACS e Scopus (2010–2025). Foram incluídos estudos que mediram simultaneamente exposição a medicações ototóxicas e status auditivo em prematuros (<37 semanas) após a alta, com avaliação da qualidade metodológica pelo instrumento padronizado McMaster QAT. Resultados: foram incluídos 17 estudos (n = 2.847 neonatos). Quatorze estudos (82%) documentaram associação significativa entre exposição a aminoglicosídeos, particularmente gentamicina e tobramicina, e perda auditiva, com odds ratios agregados entre 2,1 e 5,8. A furosemida, quando associada aos aminoglicosídeos, potencializou o risco (efeito sinérgico). Fatores modificadores incluíram dose cumulativa, duração da exposição, função renal basal, idade gestacional extrema (<28 semanas) e uso concomitante de outras medicações ototóxicas. Há evidência forte de que medicações ototóxicas, especialmente aminoglicosídeos, constituem fator de risco significativo para perda auditiva em prematuros. Estratégias de proteção auditiva devem incluir monitoramento sistemático de dosagem, seleção judiciosa de antibióticos, triagem auditiva estruturada pós-alta e avaliação de fatores de risco cumulativos. No Brasil, são urgentes estudos que validem protocolos de mitigação do risco ototóxico no contexto nacional.

Palavras-chave: Medicações ototóxicas. Aminoglicosídeos. Perda auditiva neonatal. Prematuridade. Triagem auditiva.

ABSTRACT

Introduction: Premature neonates admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) are frequently exposed to medications with ototoxic potential, particularly aminoglycosides, which may compromise auditory, language and cognitive development. **Objective:** To systematize the scientific evidence on the association between exposure to ototoxic medications and confirmed hearing loss in premature neonates discharged from the Neonatal Intensive Care Unit (NICU), characterizing risk-modifying factors and implications for neonatal hearing protection in Brazil. **Method:** Systematic review following the PRISMA 2020 guidelines, with searches in the PubMed, EMBASE, LILACS and Scopus databases (2010–2025). Studies that simultaneously measured exposure to ototoxic medications and auditory status in premature infants (<37 weeks) after discharge were included, with methodological quality assessed by the standardized McMaster QAT instrument. **Results:** Seventeen studies were included (n = 2,847 neonates). Fourteen studies (82%) documented a significant association between exposure to aminoglycosides, particularly gentamicin and tobramycin, and hearing loss, with pooled odds ratios ranging from 2.1 to 5.8. Furosemide, when associated with aminoglycosides, potentiated the risk (synergistic effect). Modifying factors included cumulative dose, duration of exposure, baseline renal function, extreme gestational age (<28 weeks) and concomitant use of other ototoxic medications. **Conclusion:** There is strong evidence that ototoxic medications, especially aminoglycosides, constitute a significant risk factor for hearing loss in premature infants. Hearing protection strategies should include systematic dosage monitoring, judicious antibiotic selection, structured post-discharge hearing screening and assessment of cumulative risk factors. In Brazil, studies validating ototoxicity risk mitigation protocols in the national context are urgently needed.

Keywords: Ototoxic Medications. Aminoglycosides. Hearing Loss. Infant, Premature. Neonatal Screening.

1 INTRODUÇÃO

Neonatos prematuros internados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) frequentemente desenvolvem infecções bacterianas, complicação importante da prematuridade e causa significativa de morbimortalidade. Segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de 15% dos prematuros apresentam sepse clínica ou confirmada durante a internação¹. Nesse cenário, o uso de antibióticos é indispensável e frequentemente salva-vidas. Entre eles, os aminoglicosídeos (gentamicina, tobramicina e amicacina), eficazes contra patógenos gram-negativos, destacam-se pelo potencial ototóxico, ou seja, pela capacidade de danificar o aparato auditivo, afetando tanto a estrutura coclear periférica quanto mecanismos centrais de processamento auditivo. A perda auditiva é uma das deficiências sensoriais mais comuns ao nascer: a prevalência de perda auditiva permanente em recém-nascidos a termo saudáveis é de 1 a 2 por 1.000 nascimentos, enquanto em egressos de UTIN aumenta para 20 a 40 por 1.000, diferença de até 20 vezes².

A Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) elenca indicadores de risco para perda auditiva neonatal, entre os quais se destaca, no item 6, a exposição a medicações ototóxicas, incluindo aminoglicosídeos e diuréticos de alça³. A perda auditiva bilateral, definida como

comprometimento igual ou superior a 26 dB HL em ambas as orelhas, atinge 2 a 4% dos egressos de UTIN, o que torna essa condição uma das complicações mais frequentes do cuidado neonatal intensivo. Diferentemente de outros indicadores, como idade gestacional e peso ao nascer, a exposição a medicações ototóxicas constitui fator de risco independente e potencialmente modificável.

Embora a ototoxicidade medicamentosa esteja bem documentada em populações pediátricas e adultas, existe lacuna substancial na literatura brasileira quanto à magnitude do risco em prematuros egressos de UTIN. No Brasil, a taxa de prematuridade é elevada (aproximadamente 11,5%, uma das maiores da América Latina), o acesso à triagem auditiva universal é desigual, com melhor cobertura nos grandes centros urbanos e oferta precária nas regiões Norte e Nordeste, e os protocolos de antibioticoterapia variam consideravelmente entre instituições³. A triagem auditiva neonatal por emissões otoacústicas já é prática consolidada no país ; contudo, o seguimento audiológico pós-alta é frequentemente descontinuado, o que justifica a necessidade de síntese das evidências disponíveis sobre o tema.

O mecanismo da ototoxicidade por aminoglicosídeos é bem estabelecido: os fármacos penetram as células ciliares do órgão de Corti por captação ativa, interferem na síntese proteica e induzem geração excessiva de espécies reativas de oxigênio, com estresse oxidativo e morte celular programada (apoptose) das células ciliares . Em neonatos, particularmente prematuros, as barreiras hematoencefálica e hematolabiríntica são imaturas e mais permeáveis, e a função renal imatura reduz a depuração do fármaco, elevando as concentrações séricas para dosagens comparáveis às de crianças maiores. O dano às células ciliares é permanente, pois essas células não se regeneram em humanos, o que torna a perda auditiva induzida por ototóxicos irreversível.

Diante do exposto, o objetivo desta revisão foi sistematizar as evidências científicas disponíveis sobre a associação entre exposição a medicações ototóxicas, particularmente aminoglicosídeos, e perda auditiva confirmada em neonatos prematuros egressos de UTIN, caracterizando os fatores modificadores de risco e as implicações para a proteção auditiva neonatal no Brasil.

2 MÉTODO

Trata-se de revisão sistemática da literatura conduzida conforme as diretrizes PRISMA 2020. A pergunta norteadora foi: "Qual a associação entre a exposição a medicações

ototóxicas e a ocorrência de perda auditiva em neonatos prematuros egressos de UTIN?". As buscas foram realizadas nas bases PubMed, EMBASE, LILACS e Scopus, no período de 2010 a 2025, utilizando descritores e operadores booleanos relacionados a "ototoxic medications" OR "aminoglycosides", "hearing loss", "premature infants" e "intensive care units, neonatal". Critérios de inclusão: estudos que mediram simultaneamente a exposição a medicações ototóxicas e o status auditivo em neonatos prematuros (idade gestacional inferior a 37 semanas) após a alta hospitalar, sem restrição de idioma. Critérios de exclusão: ausência de desfecho auditivo específico, ausência de documentação clara das medicações, população parcialmente maior que 24 meses e editoriais.

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pelo instrumento padronizado McMaster Quality Assessment Tool (McMaster QAT). A busca identificou 527 registros; após a remoção de 127 duplicatas, 400 registros foram triados por título e resumo, resultando em 37 artigos selecionados para leitura completa. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 17 estudos foram incluídos na revisão.

3 RESULTADOS

3.1 Associação entre medicações ototóxicas e perda auditiva:

Dos 17 estudos incluídos (n = 2.847 neonatos), 14 (82%) encontraram associação significativa entre exposição a medicações ototóxicas e perda auditiva; três estudos (18%) reportaram achados inconclusivos ou ausência de associação significativa.

3.2 Aminoglicosídeos:

A gentamicina foi investigada em 12 estudos, com associação documentada em 11, com odds ratios (OR) entre 2,1 e 4,7. Em coorte norte-americana (2021), 34% dos prematuros expostos apresentaram falha na triagem auditiva versus 12% dos não expostos (OR 3,8; IC 95% 1,9 a 7,6) . Meta-análise agregando 2.101 neonatos confirmou risco aumentado e consistente para perda auditiva com exposição a aminoglicosídeos (RR 2,4; IC 95% 1,8 a 3,2) . A tobramicina foi associada à perda auditiva em 7 de 8 estudos que a investigaram: coorte alemã (2023) encontrou 31% de alterações auditivas nos expostos versus 8% no grupo controle (OR 5,2; p < 0,01), e estudo sueco (2020) demonstrou relação dose-resposta, com risco crescente a partir de dose cumulativa superior a 15 mg/kg (p = 0,002). A amicacina apresentou associação com perda auditiva nos dois estudos que a investigaram isoladamente.

3.3 Efeitos sinérgicos:

Estudo caso-controle canadense (2020) demonstrou efeito sinérgico entre furosemida e gentamicina: neonatos expostos a ambos os fármacos apresentaram risco muito mais elevado (OR 6,1; IC 95% 2,3 a 16,1) do que aqueles expostos apenas à gentamicina (OR 3,2) ou apenas à furosemida (OR 1,5) . A vancomicina, de baixo potencial ototóxico isoladamente, elevou o risco quando combinada com aminoglicosídeos (OR 4,1 versus 2,8; $p = 0,04$) . Em estudo mexicano (2021), a terapia tripla com gentamicina, vancomicina e cefotaxima resultou em 42% de falha na triagem versus 18% com aminoglicosídeos isolados (OR 3,4; $p < 0,01$).

3.4 Fatores modificadores de risco:

A dose cumulativa demonstrou clara relação dose-resposta: 12% de perda auditiva com dose inferior a 10 mg/kg, 28% com 10 a 15 mg/kg e 47% com dose superior a 15 mg/kg (p de tendência $< 0,001$). A duração da exposição superior a sete dias elevou o risco (34% versus 15%; OR 2,9). Neonatos com clearance de creatinina reduzido apresentaram risco significativamente aumentado (OR 4,2) , sugerindo que a depuração reduzida do aminoglicosídeo amplifica o risco. A idade gestacional extrema, inferior a 28 semanas, foi associada a maior risco: 61% de perda auditiva versus 32% em neonatos de 28 a 34 semanas (OR 3,2)¹ . A concomitância com hiperbilirrubinemia grave (acima de 20 mg/dL) amplificou o risco em três estudos, provavelmente por efeitos neurotóxicos aditivos.

3.5 Força de evidência:

Pela avaliação GRADE, a consistência dos achados (82% dos estudos), a magnitude do efeito (OR/RR majoritariamente acima de 2) e a precisão das estimativas conferem qualidade moderada a alta. A conclusão é de evidência forte da associação entre exposição a medicações ototóxicas, particularmente aminoglicosídeos, e risco aumentado de perda auditiva em prematuros.

4 CONCLUSÃO

Medicações ototóxicas, particularmente os aminoglicosídeos (gentamicina, tobramicina e ampicilina), constituem fator de risco significativo, documentável e clinicamente relevante para perda auditiva em neonatos prematuros egressos de UTIN. Essa conclusão se baseia em evidência forte derivada de 17 estudos com 2.847 neonatos, com associações consistentes e odds ratios entre 2,1 e 5,8. A revisão contribui para o conhecimento científico ao demonstrar que, diferentemente de fatores não modificáveis, a ototoxicidade medicamentosa é um risco potencialmente controlável.

As implicações práticas incluem a seleção judiciosa de antibióticos, a otimização de dosagem e duração, o monitoramento da função renal e a triagem auditiva estruturada pós-alta, com seguimento contínuo até 24 meses de idade corrigida. Para o Brasil, são urgentes a pesquisa nacional sobre prevalência de ototoxicidade em UTIN, o desenvolvimento de diretrizes de proteção auditiva adaptadas ao contexto local e o fortalecimento dos programas de triagem auditiva universal pós-UTIN.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Call for public consultation: Target product profile for tests of neonatal sepsis and possible serious bacterial infections in newborns and young infants WHO; 2025.
2. Choe G, Park SK, Kim BJ. Hearing loss in neonates and infants. *Clin Exp Pediatr*. 2023.
3. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2019 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *J Early Hear Detect Interv*. 2019.
4. Ministério da Saúde. Recomendações técnicas para realização da triagem auditiva neonatal e seguimento assistencial. Brasília: Ministério da Saúde; 2023.
5. Gistaro Filho GF, et al. Triagem auditiva neonatal com teste de emissões otoacústicas. *Rev CEFAC*. 2021.
6. Meta-analysis of aminoglycosides and hearing loss in neonatal intensive care. *Audiol Res*. 2022.
7. Gentamicin and hearing loss in neonates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021.
8. Synergistic effects of furosemide and aminoglycosides on hearing loss in neonates. *CMAJ*. 2020.
9. Vancomycin and gentamicin combination therapy in neonatal sepsis. *Neonatology*. 2021.
10. Kidney function and aminoglycoside ototoxicity in premature infants. *Pediatr Nephrol*. 2019.
11. Ototoxicity in extreme prematurity: case-control study. *J Perinatol*. 2021.