

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**A AUDIOMETRIA DE ALTAS FREQUÊNCIAS PERMITE O
DIAGNÓSTICO DE PERDAS AUDITIVAS ASSINTOMÁTICAS
EM PACIENTES PEDIÁTRICOS APÓS TRATAMENTO
ANTINEOPLÁSICO COM CISPLATINA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

JULIANA RIBAS ESCOSTEGUY

Porto Alegre, Brasil, 2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

**A AUDIOMETRIA DE ALTAS FREQUÊNCIAS
PERMITE O DIAGNÓSTICO DE PERDAS
AUDITIVAS ASSINTOMÁTICAS EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS APÓS TRATAMENTO
ANTINEOPLÁSICO COM CISPLATINA**

JULIANA RIBAS ESCOSTEGUY

Orientador: Prof^o Dr. Lauro José Gregianin

Co-orientador: Prof^o Dr. Celso Dall'Igna

“A apresentação dessa dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre.”

Porto Alegre, Brasil, 2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

15 / 10 / 2010

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Prof^ª. Dr^ª. Isabela Hoffmeister Menegotto

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA

Prof^ª. Dr^ª. Pricila Sleifer

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

E74a Escosteguy, Juliana Ribas

Audiometria de altas frequências em pacientes pediátricos que receberam tratamento antineoplásico com cisplatina / Juliana Ribas Escosteguy ; orient. Lauro José Gregianin ; co-orient. Celso Dall'igna. – 2010. 122 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Perda auditiva neurossensorial 2. Audiometria 3. Toxicidade de drogas 4. Antineoplásicos 5. Criança 6. Cisplatino I. Gregianin, Lauro José II. Dall'igna, Celso III Título.

NLM: WV 271

Catálogo
Biblioteca
FAMED/HCPA

*Dedico este trabalho ao meu marido,
André Luis e aos meus pais, Cleomar e Jorge,
pelos exemplos e sabedoria. Com certeza, sem vocês
ao meu lado, a vida não teria sentido.*

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Lauro José Gregianin**, meus sinceros agradecimentos por ter, desde o início, acreditado neste estudo com entusiasmo e grande dedicação, pela disponibilidade, confiança e paciência sempre demonstrados. Por compartilhar comigo seus conhecimentos e pelo incentivo constante.

Ao **Prof. Dr. Algemir Lunardi Brunetto**, por acreditar neste trabalho e possibilitar a sua realização, por sua disponibilidade e conhecimentos compartilhados desde sempre.

Ao **Prof. Dr. Celso Dall'Igna**, pela co-orientação que foi primordial em muitos momentos difíceis ocorridos durante o estudo.

À **Fga. Liese Weigert** da equipe de fonoaudiologia do HCPA, amiga muito querida, não tenho palavras e não há gestos capazes de expressar toda a gratidão que sinto por tudo o que você fez e disponibilizou para a concretização deste trabalho que, sem você, não teria sido possível.

À equipe de fonoaudiólogas do HCPA, **Fga. Suzana, Fga. Luciana, Fga. Daniela, Fga. Kátia e Fga. Elza**, um agradecimento especial pela amizade e por abrirem sem reservas seu espaço para que a coleta de dados pudesse ser realizada.

À equipe de oncologia pediátrica do HCPA, **Dra. Clarice, Dra. Jiseh, Dra. Carolina, Dra. Daniela, Dra. Tanira, Dra. Simone, Dr. Cláudio**, pelo apoio demonstrado desde o início, disponibilidade, ajuda com a coleta de dados e pelo encaminhamento dos pacientes.

À **Dra. Denise Manica**, por realizar a avaliação otorrinolaringológica dos pacientes.

Às secretárias **Rosa** da equipe de fonoaudiologia, **Angela e Ondina** da equipe de oncologia pediátrica por toda ajuda, simpatia, paciência e colaboração em todos os momentos em que precisei.

Ao **Dr. André Brunetto**, pela magnífica contribuição na revisão do artigo em inglês.

Aos queridos **pacientes do 3ºLeste** e seus familiares, pela imensa colaboração, disponibilidade e paciência demonstradas. Sem eles, este trabalho não teria sido possível.

Ao meu marido, **André Luis**, pelo amor, paciência e por haver sempre apoiado e acreditado nos meus sonhos.

À minha mãe, **Cleomar Ribas**, pelo amor, presença constante, amizade, companhia e apoio incondicionais.

Ao meu pai, **Jorge Escosteguy**, e meu irmão **Jorginho**, pelo companheirismo e apoio.

À **Graziela Spielmann**, pela imensa amizade, carinho e apoio em todos os momentos da minha vida.

Aos meus avós, **Scylla e João Walter Ribas**, pelo amor incondicional e cuidados sempre dispensados, tenho certeza de que no mundo espiritual vocês continuam a cuidar de mim e de todos como sempre fizeram.

A todos os meus muitos (não daria espaço para citar todos) e queridos amigos, pela companhia, pelos momentos de bobagens, risadas, lazer, ombro amigo, ouvidos disponíveis, muita paciência e amizade sempre.

A **Deus**, sempre, por disponibilizar em nossas vidas todos os dias, oportunidades de crescimento e aprendizado e por estar com certeza ao meu lado, em todos os momentos.

RESUMO

Introdução: A cisplatina pode causar danos permanentes à cóclea, inicialmente pelas células ciliadas externas da espira basal, apresentando como conseqüências alterações da seletividade frequencial da cóclea e perda auditiva neurossensorial irreversível. A audiometria de altas frequências, por avaliar frequências auditivas acima de 8.000 Hz, tem sido considerada como método eficaz para monitoramento e diagnóstico precoce da ototoxicidade em indivíduos expostos à cisplatina. O objetivo deste trabalho foi avaliar a audição de pacientes pediátricos que receberam cisplatina através da audiometria de altas frequências e comparar com os resultados da audiometria tonal limiar e emissões otoacústicas por produto de distorção.

Pacientes e métodos: Pacientes do Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que receberam quimioterapia com cisplatina entre 1991 e 2008, foram incluídos nas análises.

Resultados: Quarenta e dois pacientes foram avaliados. A mediana de idade à avaliação foi 14.5 anos (4 a 37 anos). Foi detectada alteração auditiva nas frequências convencionais em 24 pacientes (57%), alterações nas emissões otoacústicas foram encontradas em 27 (64%) pacientes e, quando submetidos à audiometria de altas frequências esta anormalidade foi observada em 36 indivíduos (86%).

Conclusão: Os resultados sugerem que a audiometria de altas frequências é mais efetiva do que a audiometria tonal limiar e as emissões otoacústicas por produto de distorção para detectar alterações auditivas, podendo ser exame útil na prática clínica para monitoramento e diagnóstico precoce em pacientes tratados com medicações ototóxicas.

Descritores: perda auditiva, ototoxicidade, altas frequências, audiometria

ABSTRACT

Introduction: Cisplatin may cause permanent cochlear damage by changing cochlear frequency selectivity and can lead to irreversible sensorineural hearing loss. High-frequency audiometry is able to assess hearing frequencies above 8,000 Hertz (Hz); hence, it has been considered a high-quality method to monitor and diagnose early and asymptomatic signs of ototoxicity in patients receiving cisplatin. The aims were to evaluate hearing losses induced by cisplatin in pediatric patients through high-frequency audiometry and compare the diagnostic efficacy to standard pure-tone audiometry and distortion-product otoacoustic emissions

Patients and methods: Patients who had received cisplatin chemotherapy between 1991 and 2008 at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Pediatric Unit, Brazil, were included in the analysis.

Results: Forty-two patients were evaluated. The median age at study assessment was 14.5 years (range 4 to 37 years). Hearing loss was detected in 24 patients (57%) at conventional frequencies. Alterations of otoacoustic emissions were found in 64% of evaluated patients and hearing loss was observed in 36 patients (86%) when high-frequency test was added. The mean cisplatin dose was significantly higher ($p=0,046$) for patients with hearing impairment at conventional frequencies.

Conclusion: The results suggest that high-frequency audiometry is more effective than pure-tone audiometry and distortion product otoacoustic emissions in detecting hearing loss, particularly at higher frequencies. It may be a useful tool the clinic for early diagnosis and monitoring of patients treated with ototoxic drugs to prevent further deterioration of hearing function.

Key-words: hearing loss, ototoxicity, high-frequencies, audiometry

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Secção ao redor da cóclea.....	19
Figura 2. Órgão espiral ou de corti e suas estruturas.....	20
Figura 3. Via auditiva aferente.....	28
Figura 4. Timpanometria – exemplo de curva tipo A.....	36
Figura 5. Emissões otoacústicas por produto de distorção.....	38
Figura 6. Audiometria de altas frequências.....	46

Gráficos do artigo em português:

Gráfico 1. Variação dos limiares auditivos de acordo com a frequência.....	88
Gráfico 2. Relação entre dose cumulativa de cisplatina e alteração auditiva.....	89

Gráficos do artigo em inglês:

Figure 1. Variation of auditory thresholds according to the frequency.....	112
Figure 2. Relation between cisplatin cumulative dose and hearing impairment by different method (p = 0.046).....	113

LISTA DE TABELAS

Tabelas do artigo em português:

Tabela 1. Características dos 42 pacientes.....85

Tabela 2. Mediana dos limiares auditivos em ambas as orelhas (dB NA) e número de pacientes com alterações auditivas de 250 Hz a 16.000 Hz.....86

Tabela 3. Fatores de risco (idade dos pacientes, diferentes tratamentos) e alteração auditiva.....87

Tabelas do artigo em inglês:

Table 1. Characteristics of the 42 patients.....109

Table 2. Median of hearing thresholds in both ears (dB HL) and number of patients with hearing thresholds abnormalities from 250 Hz to 16,000 Hz.....110

Table 3. Patients age, treatment exposure and hearing impairment.....111

LISTA DE ABREVIATURAS

Hz – Hertz

CCE – células ciliadas externas

CCI – células ciliadas internas

ATP – adenosina tri-fosfato

AchRs – acetilcolina

ATL – audiometria tonal limiar

dB – decibel

EOAs – emissões otoacústicas

EOATs – emissões otoacústicas transientes

EOAPDs – emissões otoacústicas por produto de distorção

AAF – audiometria de altas frequências

PEATE – potencial evocado auditivo de tronco encefálico

dB NA – decibel nível de audição

dB NPS – decibel nível de pressão sonora

dB HL – decibel hearing level

dB SPL – decibel sound pressure level

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

ANOVA – análise de variância

mg/m² – miligrama por metro quadrado

PTA – pure tone audiometry

HFA – high-frequency audiometry

DPOAEs – distortion product otoacoustic emissions

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	15
1.REVISÃO DA LITERATURA.....	17
1.1.Perda auditiva neurosensorial.....	17
1.2. Cóclea.....	17
1.2.1.Órgão espiral ou de corti.....	19
1.2.2. Membrana basilar.....	20
1.2.3. Sistema de células ciliadas externas.....	21
1.2.4. Sistema de células ciliadas internas.....	22
1.2.5. Fisiologia da cóclea ativa.....	23
1.3. Inervação auditiva aferente e eferente.....	25
1.4. Fisiologia da audição – via auditiva.....	26
1.5.Ototoxicidade.....	28
1.6. O câncer infantil e a cisplatina.....	30
1.7. Avaliação da ototoxicidade.....	32
1.7.1. Audiometria tonal limiar.....	33
1.7.2. Imitanciometria.....	35
1.7.3. Emissões otoacústicas.....	36
1.7.4. Potencial evocado auditivo de tronco encefálico.....	38
1.7.5. Audiometria de altas frequências.....	39
1.8. A importância do monitoramento auditivo de pacientes em risco para ototoxicidade.....	46
2. JUSTIFICATIVA.....	48
3. OBJETIVOS DA PESQUISA.....	49
3.1. Objetivo geral.....	49
3.2. Objetivos específicos.....	49

4. PACIENTES E MÉTODOS.....	50
4.1. Delineamento e amostra.....	50
4.2. Cálculo do tamanho da amostra.....	50
4.3. Critérios de inclusão.....	51
4.4. Critérios de exclusão.....	51
4.5 Coleta de dados.....	51
4.6.Descrição das avaliações.....	51
4.7. Considerações éticas.....	53
4.8. Análise estatística.....	53
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS.....	72
ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS.....	95
ANEXO I - LETTER TO THE EDITOR	118
ANEXO II Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	120
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	122

INTRODUÇÃO

A audição humana é uma função complexa e faz parte de um sistema muito especializado de comunicação. Permite eventos acústicos como a fala e fornece informações essenciais para a integração das pessoas no mundo físico e social, possibilitando o controle do ambiente, a socialização e a comunicação como expressão do pensamento (SOUSA *et al*, 1994; FRAZZA *et al*, 2003; JACOB *et al*, 2005). Representa a principal via de entrada para o desenvolvimento da linguagem oral na infância (FELIPPE, 2002).

Alterações auditivas, independente do seu grau, podem colocar em risco a aquisição de fala e linguagem, bem como afetar o desenvolvimento da aprendizagem, cognitivo, psíquico e emocional. Mesmo perdas auditivas leves podem ocasionar dificuldades educacionais, sociais e comportamentais importantes (ALMEIDA *et al*, 2003; GARCIA E IÓRIO, 2003; SKINNER, 2004; STELMACHOWICZ *et al*, 2004; JACOB *et al*, 2005; KNIGHT *et al*, 2005; GRATTON E SMYTH, 2006; SILVA *et al*, 2007; ARORA *et al*, 2009). Por este motivo, o monitoramento auditivo deve ser adotado como conduta de rotina para aqueles pacientes expostos a agentes causadores de alterações auditivas, ressaltando entre elas a perda auditiva neurossensorial, que provoca sérias implicações no processamento dos estímulos sonoros através da via auditiva, prejudicando a comunicação e o reconhecimento de fala (RUSSO E SANTOS, 1993; OLIVEIRA, 1994; HENDERSON, 1999; GORDO E IÓRIO, 2007).

A audiometria de altas frequências, que avalia frequências de 8.000 Hz a 20.000 Hz, tem sido citada em alguns estudos como método eficaz para detectar precocemente alterações auditivas, como nos casos de perdas auditivas induzidas por exposição ao ruído e administração de drogas ototóxicas, que causam lesões primeiramente na espira

basal da cóclea, região responsável pela codificação dos sons de alta frequência, sendo indicada para o monitoramento auditivo destes pacientes (VAN DER HULST *et al*, 1988; DRESCHLER *et al* 1989; FAUSTI *et al*, 1993; FAUSTI *et al*, 1994; PARK, 1996; ZEIGELBOIM *et al*, 1996; YANTIS, 1999; DISHTCHEKENIAN *et al*, 2000; PEDALINI *et al*, 2000; FARFAN *et al*, 2001; REIS *et al*, 2002; FAUSTI *et al*, 2003; FRAZZA *et al*, 2003; GARCIA E IÓRIO, 2003; SAHYEB *et al*, 2003; BURGUETTI *et al*, 2004; FAUSTI *et al*, 2005; JACOB *et al*, 2005; KONRAD-MARTIN *et al*, 2005; MARTINHO *et al*, 2005; ALMEIDA E NISHIMORI, 2006; DHOOGHE *et al*, 2006; JACOB *et al*, 2006; ALMEIDA *et al*, 2007; CARVALLO *et al*, 2007; KNIGHT *et al*, 2007; ALMEIDA *et al*, 2008; ARORA *et al*, 2009).

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Perda auditiva neurosensorial

A perda auditiva neurosensorial é decorrente de alterações na orelha interna, seja na cóclea (alteração coclear ou sensorial), no nervo auditivo (alteração retrococlear ou neural) ou em ambos (alteração neurosensorial). Pode ter origem hereditária (algumas síndromes), congênita (rubéola materna, hipóxia neonatal, etc.) ou adquirida (doença de Menière, perda auditiva induzida por ruído, perda auditiva por uso de ototóxicos, infecções virais, presbiacusia, etc.) (OLIVEIRA, 1994; GINSBERG E WHITE, 1999; FAUSTI *et al*, 2005; MOTA *et al*, 2007). Todos estes fatores podem causar lesões permanentes nas células ciliadas e nas células de sustentação, bem como alterar a vascularização coclear, prejudicando significativamente o código neural a partir da cóclea para o sistema nervoso central (HENDERSON, 1999).

A perda auditiva neurosensorial é caracterizada por limiars auditivos elevados, alteração na qualidade da percepção do som, dificuldade de reconhecimento de fala, perda da seletividade de frequência e outros sintomas como zumbido, vertigem, recrutamento auditivo, dificuldade no processamento temporal do som, etc. (RUSSO E SANTOS, 1993; OLIVEIRA, 1994; HENDERSON, 1999)

1.2 Cóclea

A cóclea está localizada na orelha interna e constitui o labirinto anterior (Figura 1). É uma cavidade óssea (labirinto ósseo) em formato de espiral com cerca de 9 mm de diâmetro e 35 mm da base ao ápice, contendo três canais enrolados em torno de um eixo ósseo central chamado modíolo. Na parte interna do modíolo encontram-se vasos que irrigam a cóclea, as fibras nervosas do nervo coclear – ramo do VIII nervo craniano, o

vestíbulo-coclear – e o gânglio espiral. (OLIVEIRA, 1993; RUSSO E SANTOS, 1993; FILHO, 1994; ZEMLIN, 2000; OLIVEIRA, 2003; SILVANA *et al*, 2005; PAULUCCI, 2009)

O labirinto ósseo se divide em ducto superior ou rampa vestibular e ducto inferior ou rampa timpânica, que são separados por uma fina parede óssea chamada lâmina espiral óssea e pela interposição do labirinto membranoso, no qual está localizado o ducto coclear ou rampa média. A lâmina espiral óssea termina perto do ápice da cóclea, no helicotrema, estrutura que permite a comunicação das rampas vestibular e timpânica (OLIVEIRA, 1993; RUSSO E SANTOS, 1993; FILHO, 1994; ZEMLIN, 2000; OLIVEIRA, 2003; SILVANA *et al*, 2005; PAULUCCI, 2009).

As rampas vestibular e timpânica contêm perilinfa – líquido de composição química similar ao líquido extracelular e cefalorraquidiano – e, comunicam-se com a orelha média através da janela oval e da janela redonda, respectivamente. Entre elas, está a rampa média que contém endolinfa – líquido de composição química similar ao líquido intracelular – e está separada da rampa vestibular pela membrana de Reissner e da rampa timpânica pela membrana basilar, na qual está o órgão espiral ou de corti (OLIVEIRA, 1993; RUSSO E SANTOS, 1993; FILHO, 1994; ZEMLIN, 2000; OLIVEIRA, 2003; SILVANA *et al*, 2005; PAULUCCI, 2009).

A cóclea, destinada à análise de frequências sonoras e à amplificação acústica, é organizada tonotopicamente sendo que os sons de alta frequência são codificados na espira basal e os sons de baixa frequência são codificados na espira apical (OLIVEIRA, 1993; HENDERSON, 1999; KURC, 1999; BURGUETTI *et al*, 2004; CARVALLO *et al*, 2007; PAULUCCI, 2009). Este complexo sistema permite que a orelha humana seja capaz de identificar sons de 20 Hz a 20.000 Hz de frequência (FAUSTI *et al*, 1993; OLIVEIRA, 1993; ZEIGELBOIM *et al*, 1996; HENDERSON, 1999; BURGUETTI *et al*, 2004; PAULUCCI, 2009).

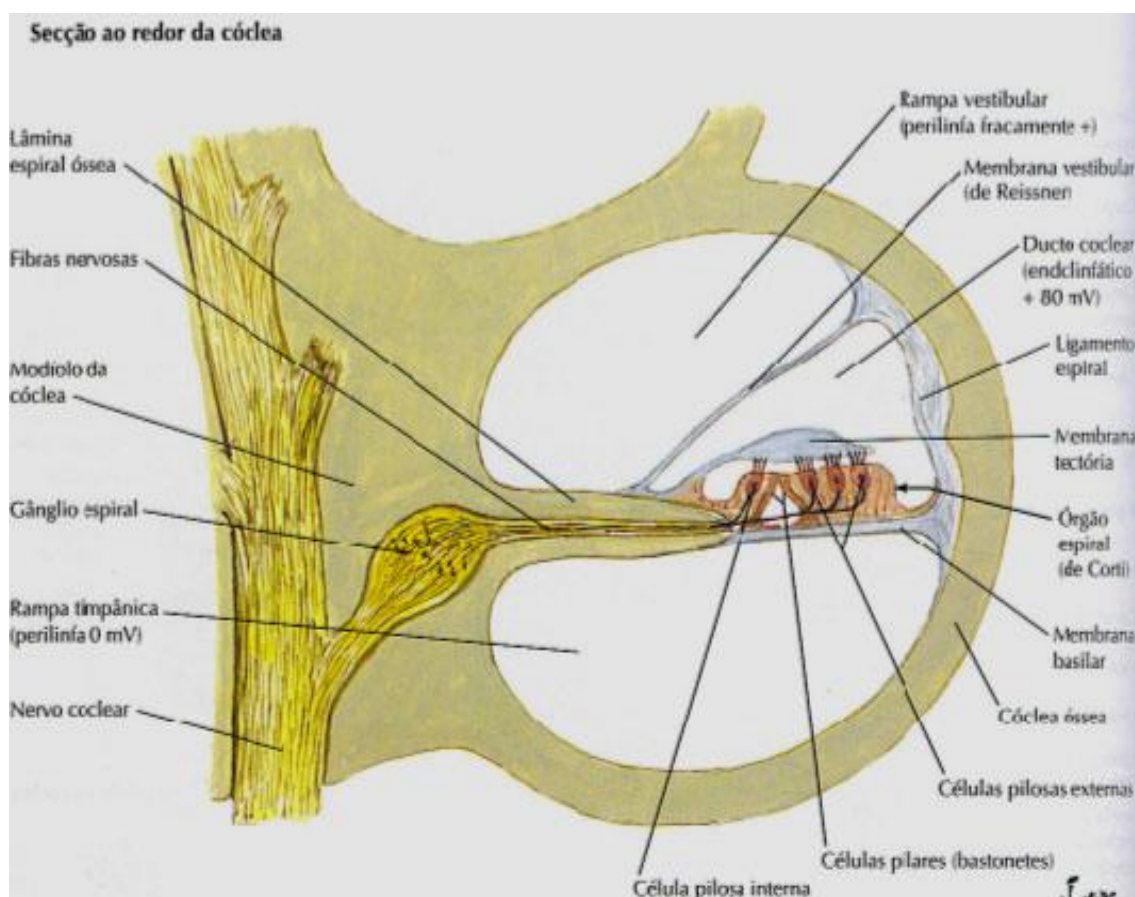


Figura 1. Secção ao redor da cóclea.

Fonte: Modificado de URL: www.sistemanervoso.com/pagina.php?secao=2 (acessado em 28 de junho de 2010)

1.2.1 Órgão espiral ou de corti

É a estrutura receptora auditiva responsável pela transdução de energia mecânica em energia elétrica (Figura 2). É formado por células de sustentação e células receptoras sensoriais ciliadas externas e internas, que estão situadas sobre a membrana basilar no ducto coclear em toda a sua extensão (OLIVEIRA, 1993; RUSSO E SANTOS, 1993; FILHO, 1994; OLIVEIRA, 1994; ZEMLIN, 2000; OLIVEIRA, 2003; BURGUETTI *et al*, 2004; SILVANA *et al*, 2005; CARVALLO, *et al* 2007; PAULUCCI, 2009).

Preso à lâmina espiral óssea está a membrana tectorial ou tectória. Estrutura gelatinosa transparente que contém fibrilas entrelaçadas, totalmente não-celular, e com função que parece ser puramente mecânica (ZEMLIN, 2000). Esta membrana está localizada sobre os estereocílios das células ciliadas entrando em contato íntimo com

eles em todas as vezes que a membrana basilar se movimentava. Nos pólos inferiores das células ciliadas ocorrem sinapses com grupo de neurônios cujos axônios compõem o nervo coclear, que apresentam seus corpos celulares no gânglio espiral, no modíolo. No ducto coclear encontra-se a estria vascular, região na qual se concentram os vasos sanguíneos responsáveis pelo fornecimento de energia para a cóclea e pela manutenção da composição dos líquidos cocleares (OLIVEIRA, 1993; OLIVEIRA, 1994; ZEMLIN, 2000; OLIVEIRA, 2003; SILVANA *et al*, 2005; PAULUCCI, 2009).

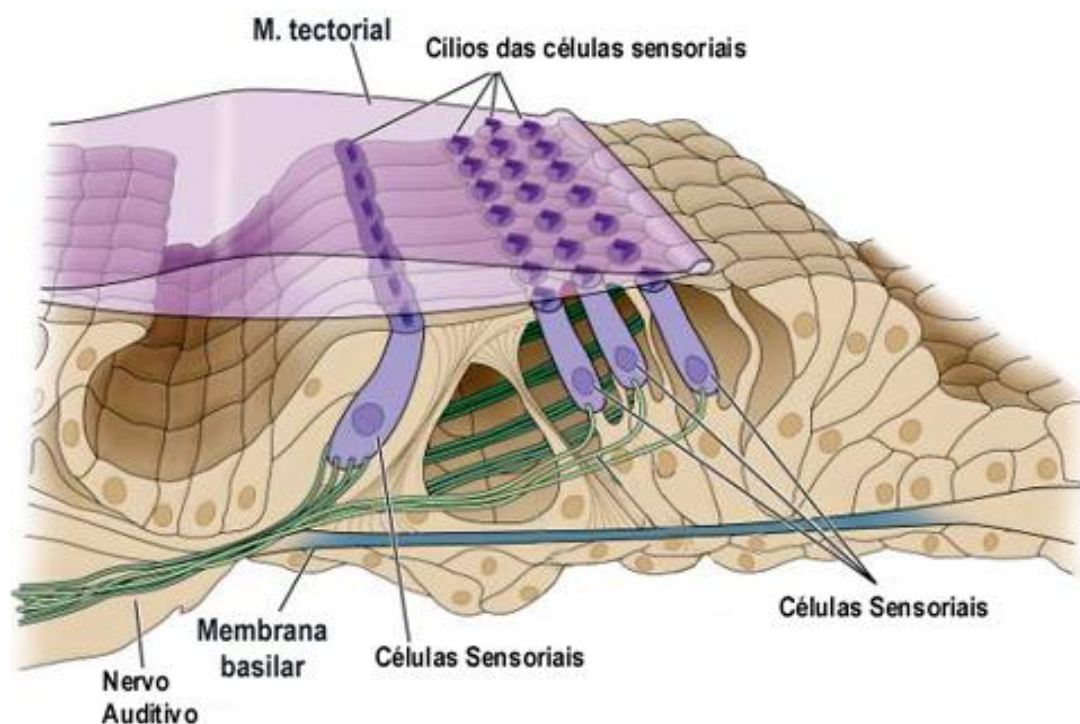


Figura 2. Órgão espiral (de Corti).

Fonte: Modificado de URL:

[www.geocities.yahoo.com.br/jcc5001pt/museuelectrofisiologia.](http://www.geocities.yahoo.com.br/jcc5001pt/museuelectrofisiologia.htm#impulsos)

[htm#impulsos](http://www.geocities.yahoo.com.br/jcc5001pt/museuelectrofisiologia.htm#impulsos) (acessado em 28 de junho de 2010)

1.2.2 Membrana basilar

A transmissão sonora através da cadeia ossicular promove a projeção da platina do estribo sobre a janela oval, provocando movimentos ondulatórios na perilinfa, que por sua vez, movimentam a endolinfa e a membrana basilar no ducto coclear. Essas

deformações ondulatórias da membrana basilar repercutem sobre o órgão espiral e suas células ciliadas (RUSSO E SANTOS, 1993; KURC, 1999; ZEMLIN, 2000; SILVANA *et al*, 2005; PAULUCCI, 2009).

É uma estrutura com seletividade de frequências, ou seja, baixas frequências causam o deslocamento máximo na espira apical e altas frequências causam o deslocamento máximo na espira basal. Há uma variação ao longo de seu comprimento, sendo sua estrutura mais larga e flácida no ápice e mais fina e rígida na base. Apesar de os estímulos sonoros provocarem ondulações em toda a membrana, dependendo da frequência, a amplitude das ondas é maior em determinado ponto enquanto os demais pontos permanecem próximos da inércia (KURC, 1999; ZEMLIN, 2000; PAULUCCI, 2009).

Existe uma distribuição espacial relacionada à frequência dos receptores e aos elementos neurais na própria periferia do trajeto auditivo, inclusive na membrana basilar, e essa organização tonotopográfica se mantém ao longo de toda a via auditiva (KURC, 1999; ZEMLIN, 2000).

1.2.3 Sistema de células ciliadas externas (CCE)

Este sistema é formado por 10.000 a 14.000 células em formato cilíndrico, localizadas sobre a membrana basilar dispostas em três fileiras. Cada célula apresenta dezenas de esterocílios em formato de “W”, que são de alturas diferentes, sendo os internos mais curtos e os externos mais longos e implantados na membrana tectorial (OLIVEIRA, 1993; OLIVEIRA, 1994; ZEMLIN, 2000; OLIVEIRA, 2003; SILVANA *et al*, 2005; PAULUCCI, 2009).

O sistema de CCE não atua como receptor coclear porque não codifica o sinal auditivo. Possui propriedades eletrobiomecânicas capazes de realizar contrações lentas e rápidas, sendo responsáveis pelo mecanismo ativo coclear. Torna a cóclea um

verdadeiro amplificador mecânico, pois aumenta a amplitude de vibração da membrana basilar, permitindo um aumento da estimulação das células ciliadas internas. É responsável por acurada seletividade de frequência, pois a contração rápida segue ciclo por ciclo a frequência de estimulação o que implica em sensível modulação na discriminação de frequências da cóclea. As contrações lentas seriam responsáveis por controlar a tonicidade das CCE, modulando as contrações rápidas (OLIVEIRA, 1993; OLIVEIRA, 1994; FROLENKOV *et al*, 1998; OLIVEIRA, 2003; LIAO *et al*, 2005; SILVANA *et al*, 2005; SPECTOR *et al*, 2005;).

A capacidade de eletromotilidade das CCE é única entre outros processos biológicos de motilidade celular. Esse motor biológico é capaz de respostas extremamente rápidas, ainda não descritas em outro mecanismo conhecido (FROLENKOV *et al*, 1998; KURC, 1999; RAPHAEL *et al*, 2000).

1.2.4 Sistema de células ciliadas internas (CCI)

È composto por 3.500 a 4.500 CCI em formato piriforme, arranjas em uma única fileira sobre a membrana basilar com estereocílios em formato de V. As CCI permanecem em contato com as células de sustentação e terminações nervosas, gerando as respostas registradas no nervo auditivo (OLIVEIRA, 1993; OLIVEIRA, 1994; ZEMLIN, 2000; OLIVEIRA, 2003; SILVANA *et al*, 2005; PAULUCCI, 2009).

As CCI são as principais receptoras do sinal auditivo codificando-o em sinal elétrico enviando-o através das vias nervosas até os centros auditivos centrais. Semelhante ao processo que ocorre no nervo auditivo, as CCI possuem fina seletividade de frequência, pois 90 a 95% das fibras aferentes nervosas são distribuídas ponto a ponto para estas células. Os seus estereocílios não alcançam a membrana tectorial, a não ser quando a membrana basilar movimentada-se, tocando os cílios mais longos em uma pequena área delimitada, que é estimulada em máxima intensidade conforme a energia

liberada pelo mecanismo ativo de contrações das células ciliadas externas (OLIVEIRA, 1993; OLIVEIRA, 1994; KURC, 1999; ZEMLIN, 2000; OLIVEIRA, 2003; SILVANA *et al*, 2005; PAULUCCI, 2009).

1.2.5 Fisiologia da cóclea Ativa

Há alguns anos pesquisadores descobriram as propriedades eletrobiomecânicas da cóclea, responsáveis pelo mecanismo de amplificação coclear, pelo funcionamento das CCI – receptores e codificadores do som – e por uma acurada seletividade frequencial da cóclea, similar a do nervo auditivo. O entendimento contemporâneo do processo auditivo é baseado principalmente em dois conceitos: o funcionamento coclear depende de um mecanismo ativo de amplificação e, os seus agentes são as CCE. Se estas células forem danificadas ou modificadas, o processo de amplificação deteriora-se (OLIVEIRA, 1993; OLIVEIRA, 1994; KURC, 1999; OLIVEIRA, 2003; LIAO *et al*, 2005).

As propriedades eletrobiomecânicas das CCE, principalmente as contrações rápidas, realimentam e adicionam energia amplificando as vibrações da membrana basilar aproximando as CCI da membrana tectorial, estimulando seus estereocílios com máxima intensidade. Dependendo da frequência do sinal auditivo, esta contração seria realizada em uma faixa restrita de células ciliadas externas e, conseqüentemente, estimularia pequenas faixas de CCI. Quanto maior a frequência do som, as vibrações máximas concentram-se na área basal da membrana basilar (perto do estribo) e quanto menor a frequência do som, as vibrações máximas concentram-se no ápice da membrana basilar (no ápice coclear) (OLIVEIRA, 1993; OLIVEIRA, 1994; KURC, 1999; OLIVEIRA, 2003).

A base da acurada discriminação de frequências é a excitação seletiva de CCI muito próximas – decorrentes do mecanismo amplificador das CCE – que pelas

inervações próprias enviarão mensagens diferenciadas em termos de frequência ao nervo coclear (OLIVEIRA, 1993; OLIVEIRA, 2003).

A fisiologia coclear pode ser dividida em três etapas fundamentais:

1ª – Transdução mecanoelétrica nas células ciliadas externas

As vibrações da perilínfa provocam ondulações na membrana basilar e no órgão espiral deslocando os estereocílios das CCE ligados à membrana tectorial. Cada cílio é ligado ao próximo por um canal iônico de transdução que, estimulados pelos deslocamentos dos cílios, abrem-se permitindo o influxo de cálcio e potássio, provocando o aparecimento de potenciais elétricos receptores (OLIVEIRA, 1993; OLIVEIRA, 1994; KURC, 1999; OLIVEIRA, 2003; PAULUCCI, 2009).

2ª – Transdução eletromecânica nas células ciliadas externas (cóclea ativa)

Estes potenciais elétricos provocariam as contrações rápidas das CCE, ocorrendo ciclo a ciclo com a frequência do estímulo sonoro. Essas contrações vão delimitar e amplificar as vibrações da membrana basilar em uma pequena área do órgão espiral em decorrência do acoplamento das CCE à membrana basilar e à membrana tectorial. Quando uma CCE é despolarizada (mais positiva), ela se encurta; quando é hiperpolarizada (mais negativa), ela se alonga. Esta eletromotilidade é a base de funcionamento do amplificador coclear ativo (OLIVEIRA, 1993; OLIVEIRA, 1994; FROLENKOV *et al.*, 1998; KURC, 1999; OLIVEIRA, 2003; LIAO *et al.*, 2005; PAULUCCI, 2009)

3ª – Transdução mecanoelétrica das células ciliadas internas

A amplificação das vibrações da membrana basilar provoca o deslocamento e o contato dos cílios das CCI com a membrana tectorial, com a qual não estão

normalmente em contato, em uma pequena área na qual é liberada a energia pelo mecanismo ativo. Um número restrito de CCI é estimulado em máxima intensidade, ocorrendo a despolarização dos cílios, com formação de potenciais elétricos receptores pela entrada de potássio através dos canais iônicos. Há a liberação de neurotransmissores e a mensagem sonora é codificada em impulso elétrico transmitida ao sistema nervoso central através do nervo auditivo (OLIVEIRA, 1993; OLIVEIRA, 1994; OLIVEIRA, 2003).

1.3 Inervação auditiva aferente e eferente

As fibras nervosas auditivas aferentes são aquelas que levam informações do órgão sensorial (de corti) ao encéfalo. São fibras do Tipo I (neurônios sensoriais cocleares bipolares, fibras radiais mielinizadas) e fibras do Tipo II (fibras espirais externas, monopolares, não mielinizadas e ramificadas). As fibras do Tipo I são mais grossas e abrangem de 85 a 95% das fibras aferentes e inervam as CCI enquanto as fibras do Tipo II abrangem os outros 5% e inervam as CCE. Essas fibras, ainda desmielinizadas, percorrem o túnel de Corti até o modíolo através da *habenula perforata*, após a qual passam a ser mielinizadas. As fibras que inervam a região das frequências graves (ápice coclear) localizam-se no meio no nervo auditivo e, as que inervam a região das frequências agudas (base coclear) se localizam na parte externa do nervo. Esta disposição das fibras permite que o nervo auditivo carregue as informações de frequência e intensidade sonoras que foram codificadas na orelha interna, mais precisamente pelas CCI. Deste ponto, seguem para o núcleo coclear até o córtex auditivo (SILVANA *et al*, 2005).

As fibras nervosas auditivas eferentes trazem informações dos centros neurais para a periferia (órgão de corti). A inervação das fibras eferentes das CCI se constitui de uma série de nervos que se originam no complexo olivar superior (na medula oblonga

do tronco encefálico). As fibras originadas no complexo olivar lateral inervam as CCI e fazem sinapse com as fibras aferentes enquanto que as fibras provenientes do complexo olivar medial inervam as CCE e fazem sinapses diretamente com elas. Essas sinapses têm significativa importância no que diz respeito às funções das células ciliadas. As CCI, inervadas pelas fibras aferentes do Tipo I e que enviam a mensagem sonora até o cérebro, tem a função de manter a transdução biológica e, as CCE, inervadas pelo ramo olivococlear, tem a função de comandar a biomecânica das CCI (SILVANA *et al*, 2005).

1.4 Fisiologia da audição - via auditiva

A vibração da cadeia ossicular é transmitida através da platina do estribo, em contato direto com a janela oval da cóclea. Essas vibrações deslocam a perilinfa e a endolinfa movimentando o ducto coclear e, conseqüentemente, a membrana basilar e o órgão espiral, cujos cílios das células sensoriais são estimulados pela membrana tectorial (RUSSO E SANTOS, 1993; KURC, 1999; ZEMLIN, 2000). Sempre que estes cílios saem de sua posição de repouso, ocorrem mudanças na carga elétrica celular havendo trocas de íons entre os líquidos extracelulares (positivo) e a substância endocelular (negativo), a célula é despolarizada e o impulso nervoso é disparado para as fibras que vão formar o nervo coclear. Neste momento ocorre o mecanismo ativo coclear ou cóclea ativa (OLIVEIRA, 1993; RUSSO E SANTOS, 1993; KURC, 1999; OLIVEIRA, 2003; SILVANA *et al*, 2005; PAULUCCI, 2009). As CCI transformam o estímulo sonoro em energia bioelétrica e enviam o impulso nervoso ao corpo celular do nervo auditivo localizado no gânglio espiral, dentro do modíolo. O gânglio espiral recebe dendritos da lâmina espiral óssea e envia axônios para o núcleo coclear. As fibras provenientes da base coclear formam a periferia do nervo e respondem de maneira sincronizada ao estímulo sonoro; as fibras provenientes do ápice da cóclea

formam a sua parte central e serão ativadas 2 a 4 ms após (RUSSO E SANTOS, 1993; OLIVEIRA, 1994; GORDO E IÓRIO, 2007; PAULUCCI, 2009). As fibras que respondem simultaneamente ao estímulo proporcionarão maior contribuição ao potencial de ação de todo o nervo refletindo, principalmente, as respostas das fibras de altas frequências (SILVANA *et al*, 2005; GORDO E IÓRIO, 2007).

A partir daí, as fibras do nervo auditivo vão conduzir o estímulo até os núcleos cocleares – primeiras estruturas auditivas centrais da via ascendente – localizados na face dorso-lateral do tronco encefálico, próximos ao ângulo ponto-cerebelar. Do núcleo coclear, as fibras auditivas vão realizar sinapse com o segundo neurônio da via sensorial, no complexo olivar superior e, a partir daí, algumas fibras seguem pela via ipsilateral e outras cruzam, chegando ao complexo olivar contralateral. Sobem através do lemnisco lateral até o colículo inferior localizado no mesencéfalo, no qual se encontra o terceiro neurônio da via auditiva. Algumas fibras auditivas cruzarão e outras seguirão para o corpo geniculado medial no tálamo e depois, para o córtex auditivo primário no lobo temporal. As vias auditivas também enviam projeções ao sistema reticular ativador e ao cerebelo (OLIVEIRA, 1993; OLIVEIRA, 1994; KURC, 1999; OLIVEIRA, 2003; SILVANA *et al*, 2005).

As fibras eferentes têm origem no córtex auditivo primário. Passando através do tálamo e do colículo inferior, essas fibras chegam até o complexo olivar superior, dividindo-se em fibras ipsilaterais e em fibras que cruzam para o outro lado na altura do soalho do IV ventrículo. Após a saída do tronco encefálico percorrem o trajeto até a cóclea, adentrando entre a espira basal e a segunda espira, na margem externa do canal de Rosenthal. Penetram o órgão espiral através da habenula perforata, ficando sobrepostas às fibras aferentes, inervando tanto as CCI como as CCE. Algumas das principais funções da via eferente são a proteção da via auditiva contra a ação de sons intensos, diminuindo a amplitude do potencial de ação do nervo coclear e a provável

ampliação da capacidade de localização sonora (maior sensibilidade para a captação das diferenças sonoras, principalmente para altas frequências) (SILVANA *et al*, 2005).

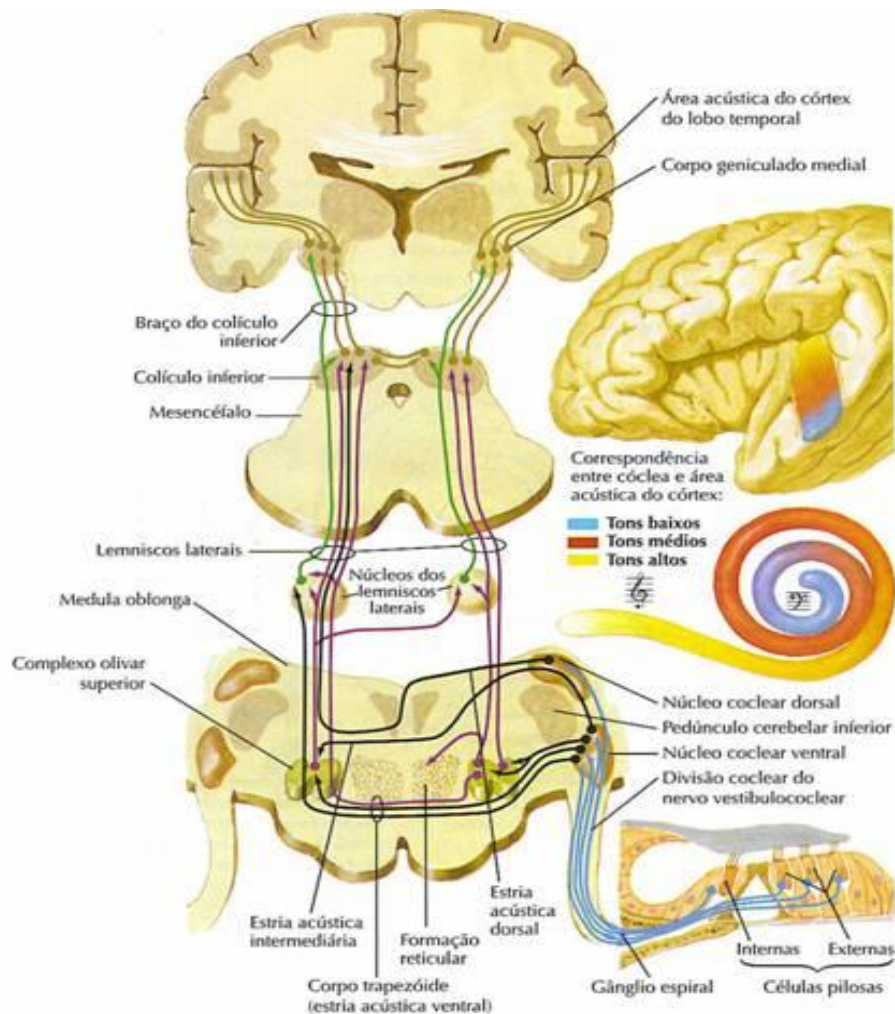


Figura 3. Via auditiva aferente

Fonte: Netter, 1997

1.5 Ototoxicidade

É definida como a lesão de orelha interna provocada por agentes químicos que causam danos ao sistema auditivo e/ou vestibular, geralmente de forma irreversível (MITRE, 2003; FAUSTI *et al*, 2005; GORDON *et al*, 2005; KONRAD-MARTIN *et al*, 2005; JACOB *et al*, 2006; LANVERS-KAMINSKY *et al*, 2006; CAMPBELL, 2007; HANDELSMAN, 2007). Os agentes ototóxicos possuem a capacidade de lesar

diretamente o órgão espiral, inicialmente pelas CCE da espira basal da cóclea e progredindo para o ápice coclear, causando inibição da transdução mecanoelétrica (alteração na abertura dos canais de cálcio e potássio), inibição dos receptores purinérgicos (ATP) e colinérgicos (AChRs), bem como lesões na estria vascular, gânglio espiral e CCI. Há também a possibilidade de lesão no neuroepitélio do sáculo e do utrículo, assim como nas ampolas dos canais semicirculares (MITRE, 2003; MERCADO *et al*, 2007).

As conseqüências destas lesões na cóclea são perda auditiva neurosensorial bilateral, inicialmente em altas freqüências, podendo avançar para as médias e baixas freqüências com a continuidade do uso da medicação, zumbido e dificuldade de compreensão de fala (FAUSTI *et al*, 2005; GORDON *et al*, 2005; KONRAD-MARTIN *et al*, 2005; JACOB *et al*, 2006; CAMPBELL, 2007; HANDELSMANN, 2007; MERCADO *et al*, 2007).

Existem inúmeras drogas ototóxicas dentre as quais estão os antibióticos aminoglicosídeos (estreptomicina, neomicina, kanamicina, gentamicina, tobramicina, ampicacina e netilmicina) e outros como a eritromicina e a vancomicina; salicilatos (aspirina); diuréticos de alça (furosemida, bumetanida, torasemida); drogas antimalariais (quinino); drogas antineoplásicas (cisplatina, carboplatina, vincristina, vinblastina, 6-amino nicotinamida, metotrexato, mostarda nitrogenada, oxaliplatina, bleomicina) e radiação ionizante. Alguns produtos químicos como solventes orgânicos e o mercúrio, bem como alguns metais pesados, também podem oferecer risco de ototoxicidade (SCHWEITZER, 1993; FAUSTI *et al*, 2005; JACOB *et al*, 2006; HANDELSMANN, 2007; CAMPBELL, 2007; MERCADO *et al*, 2007).

Há uma série de fatores que podem ser agravantes da ototoxicidade e que influenciam no grau do dano causado, como a dosagem da droga, nível sérico, uso simultâneo e prévio de outros agentes ototóxicos, disfunção renal, perda auditiva

preexistente, doença ativa de orelha média e a suscetibilidade individual (SKINNER, 2004; LI *et al*, 2004; JACOB *et al*, 2006; KNOLL *et al*, 2006; RYBAK *et al*, 2007; CAMPBELL, 2007).

1.6 O câncer infantil e a cisplatina

O câncer representa cerca de 0,5 a 3 % de todas as neoplasias na infância. Nos Estados Unidos, constitui uma das maiores causas de mortalidade entre crianças e adolescentes até os 15 anos de idade (RODRIGUES E CAMARGO, 2003; INCA E NCI, 2008). Apesar do aumento na taxa de incidência do câncer infantil nas últimas três décadas, a mortalidade vem diminuindo devido aos progressos realizados no desenvolvimento de tratamentos mais eficazes para crianças com câncer determinando uma sobrevida aproximada de 75% (PEDALINI E GOFFI, 1999; RODRIGUES E CAMARGO, 2003; SILVA *et al*, 2007; INCA E NCI, 2008). Sendo a preservação da vida do paciente o objetivo primordial do tratamento, deve-se considerar também o aspecto social relativo à doença e a inserção da criança no ambiente escolar e familiar, proporcionando ao paciente e sua família alternativas que possam minimizar as conseqüências da toxicidade das drogas utilizadas no tratamento (JACOB *et al*, 2006).

A cisplatina (Cis-diamminedichloroplatinum II) é um potente e eficaz agente antineoplásico alquilante utilizado como tratamento quimioterápico para vários tipos de câncer em adultos (testículos, ovários, próstata e colo do útero; carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço; pulmonar e bexiga) e em crianças (células germinativas, osteosarcoma, neuroblastoma, hepatoblastoma, retinoblastoma e alguns tumores de sistema nervoso central) (SCHWEITZER, 1993; SAKAMOTO *et al*, 2000; BERTOLINI *et al*, 2004; KNOLL *et al*, 2006; LANVERS-KAMINSKY *et al*, 2006; TORAL-MARTINON *et al*, 2006; VAN DEN BERG *et al*, 2006; RYBAK *et al*, 2007; BOSCH *et al*, 2008). Sua toxicidade inclui náusea intensa e vômitos, nefrotoxicidade,

neurotoxicidade, mielossupressão e ototoxicidade, sendo o antineoplásico ototóxico mais comumente utilizado na prática clínica (FAUSTI *et al*, 1993; SCHWEITZER, 1993; SAKAMOTO *et al*, 2000; CHOW *et al*, 2006; LANVERS-KAMINSKY *et al*, 2006; RADEMAKER-LAKHAI *et al*, 2006; CAMPBELL, 2007; HUANG *et al*, 2007; RABIK E DOLAN, 2007; RIBAK *et al*, 2007; BOSCH *et al*, 2008; HELBERG *et al*, 2009; KOLINSKY *et al*, 2010

Diversos estudos sobre a ototoxicidade, principalmente com animais, descreveram o tipo de dano na cóclea causado pela cisplatina. Foram observados os seguintes danos: lesões nas CCE – iniciando pela espira basal – e CCI; lesões na estria vascular, no ligamento e gânglio espiral; alteração da seletividade frequencial da cóclea; bloqueio dos canais de transdução e inibição na geração do potencial endococlear; diminuição da função de amplificação coclear e da amplitude das emissões otoacústicas; mudanças morfológicas na estrutura coclear, entre outros. Porém, esses fatores ainda estão pouco esclarecidos (SCHWEITZER, 1993; FETONI *et al*, 2004; FETONI *et al*, 2004; HYPPOLITO *et al*, 2006; VAN DEN BERG *et al*, 2006; CAMPBELL, 2007; CHAN *et al*, 2007; COLLING *et al*, 2007; GARCIA-BERROCAL *et al*, 2007; PREVIATI *et al*, 2007; RABIK E DOLAN, 2007; RYBAK *et al*, 2007; TRUONG *et al*, 2007; BOSCH *et al*, 2008; HILL *et al*, 2008; YASSUDA *et al*, 2008; HELBERG *et al*, 2009)

Em crianças, a ocorrência da ototoxicidade pela cisplatina é maior do que em adultos e pode variar, conforme dados da literatura, de 26% a 100% dos pacientes expostos à droga (PASIC E DOBIE, 1991; SCHWEITZER, 1993; KNIGHT *et al*, 2005; CHOW *et al*, 2006). Tanto na infância como na fase adulta seus efeitos geralmente perda auditiva neurossensorial bilateral irreversível são zumbido e alterações vestibulares. A perda auditiva inicia em altas frequências, podendo progredir para as frequências necessárias ao reconhecimento de fala, o que gera impacto importante na

comunicação (SCHWEITZER, 1993; BERG *et al*, 1999; KNIGHT *et al*, 2005; SKINNER, 2006; LANVERS-KAMINSKY *et al*, 2006; CAMPBELL, 2007; GARCIA-BERROCAL *et al*, 2007; MERCADO *et al*, 2007; TRUONG *et al*, 2007)

Alguns fatores quando combinados à cisplatina podem agravar o seu efeito ototóxico, como por exemplo, a dose mais elevada da droga, radiação craniana, idade abaixo de 5 anos, disfunção renal, perda auditiva preexistente e uso prévio ou concomitante de outras drogas reconhecidamente ototóxicas como os aminoglicosídeos (SCHWEITZER, 1993; LI *et al*, 2004; KNIGHT *et al*, 2005; GRATTON E SMITH, 2006; KNOLL *et al*, 2006; LANVERS-KAMINSKY *et al*, 2006; SKINNER, 2006; KNIGHT *et al*, 2007; RYBAK *et al*, 2007; ARORA *et al*, 2009; LEWIS *et al*, 2009).

1.7 Avaliação da ototoxicidade

O paciente em tratamento com drogas potencialmente ototóxicas deve ser monitorado através de avaliações auditivas periódicas. A audiometria tonal limiar (ATL) (250 Hz a 8.000 Hz) e as emissões otoacústicas evocadas (EOAs) são o método mais freqüentemente utilizado na prática clínica para monitorar a ototoxicidade. Porém, estudos descreveram que as EOAs são mais eficazes na detecção precoce das mudanças dos limiares auditivos do que a audiometria convencional e que a audiometria de altas freqüências (> 8.000 Hz) é mais eficaz que ambos métodos (VAN DER HULST *et al*, 1988; DRESCHLER *et al*, 1989; FAUSTI *et al*, 1993; FAUSTI *et al*, 1994; PARK, 1996; ZEIGELBOIM *et al*, 1996; YANTIS, 1999; DISHTCHEKENIAN *et al*, 2000; PEDALINI *et al*, 2000; FARFAN *et al*, 2001; STAVROULAKI *et al*, 2001; VALLEJO *et al*, 2001; REIS *et al*, 2002; FAUSTI *et al*, 2003; FRAZZA *et al*, 2003; GARCIA E IÓRIO, 2003; SAHYEB *et al*, 2003; TORAL-MARTINON *et al*, 2003; BURGUETTI *et al*, 2004; FAUSTI *et al*, 2005; JACOB *et al*, 2005; KONRAD-MARTIN *et al*, 2005; MARTINHO *et al*, 2005; ALMEIDA E NISHIMORI, 2006; DHOOGHE *et al*, 2006;

JACOB *et al*, 2006; ALMEIDA *et al*, 2007; CARVALLO *et al*, 2007; CORADINI *et al*, 2007; KNIGHT *et al*, 2007; ALMEIDA, 2008; REAVIS *et al*, 2008). Outras avaliações utilizadas nestas situações são a imitânciometria e o potencial evocado auditivo de tronco encefálico (FAUSTI *et al*, 2005; GORDON *et al*, 2005; KNIGHT *et al*, 2005; KONRAD-MARTIN *et al*, 2005; HANDELSMANN, 2007; KNIGHT *et al*, 2007).

1.7.1 Audiometria tonal limiar (ATL)

O objetivo da ATL é determinar os limiares auditivos por via aérea e via óssea, estabelecendo o mínimo de intensidade sonora necessária para provocar a sensação auditiva, através de um audiômetro, e a comparação destes valores ao padrão da normalidade, detectando uma possível existência de perda auditiva (RUSSO E SANTOS, 1993). Para a via aérea são testadas frequências em múltiplos de oitava entre 250 Hz e 8.000 Hz e intermediárias como 1.000, 1.500, 3.000 e 6.000 Hz. Para a via óssea são testadas frequências de 250 a 4.000 Hz (RUSSO E SANTOS, 1993; YANTIS, 1999).

Muitas pesquisas foram realizadas nas últimas décadas comprovando o efeito ototóxico da cisplatina utilizando os métodos de ATL e EOAs, porém a maioria das amostras foi composta por pacientes adultos (POLLERA *et al*, 1988; DUTTA *et al*, 2005; LOW *et al*, 2006; MOTTA *et al*, 2007). Apesar da população pediátrica não ter sido extensamente avaliada, já existem estudos suficientes, tanto em âmbito nacional como internacional que comprovam, também através das avaliações convencionais, os danos auditivos causados pela cisplatina, com sérias implicações na comunicação e na aprendizagem (LEWIS *et al*, 2009; CORADINI *et al*, 2007; ALMEIDA *et al*, 2006; CHOW *et al*, 2006; TORAL-MARTINNON *et al*, 2006; KNIGHT *et al*, 2005; BERTOLINI *et al*, 2004; LI *et al*, 2004; TORAL-MARTINNON *et al*, 2003; SIMON *et*

al, 2002; BORGES *et al*, 2001; STAVROULAKI *et al*, 2001; BERG *et al*,1999; BROCK *et al*,1991)

Algumas pesquisas que incluíram pacientes pediátricos utilizaram apenas a ATL para identificar um possível dano auditivo. Skinner *et al* (1990) avaliaram vinte e duas crianças encontrando alterações auditivas na frequência de 8.000 Hz em 21 pacientes, 4.000 Hz em 13, 2.000 Hz em 7 e 1.000 Hz em 4. Pasic e Dobie (1991) observaram perda auditiva induzida pela cisplatina em 77% dos 33 pacientes avaliados. Li *et al* (2004) estudaram 153 crianças das quais 47% desenvolveram perda auditiva <40dB em todas as frequências e 52% apresentaram perda auditiva >40dB em 8.000 Hz e abaixo desta, afetando até a frequência de 1.000 Hz. Estes autores observaram que as crianças com idade inferior a cinco anos demonstraram-se mais sensíveis à ototoxicidade. Stohr *et al* (2005) encontraram 51% de perda auditiva neurosensorial de 4.000 Hz a 8.000 Hz em 74 pacientes avaliados. Três destes pacientes necessitaram de algum tipo de auxílio auditivo. Lewis *et al* (2009), avaliaram 36 pacientes e observaram alterações auditivas em 41,6% deles. Outros estudos foram realizados incluindo pacientes pediátricos e que utilizaram a ATL como avaliação auditiva (BROCK *et al*, 1991; BORGES *et al*, 2001; SIMON *et al*, 2002; FISHER *et al*, 2004; TORAL-MARTINON *et al*, 2006; CHOW *et al*, 2006; SILVA *et al*, 2007).

Alguns autores incluíram EOAs e o PEATE, além da ATL, para estudar a ototoxicidade da cisplatina (BERG *et al*, 1999; BERTOLINI *et al*, 2004; ALMEIDA E NISHIMORI, 2006). Knight *et al* (2005) identificaram perda auditiva neurosensorial em 55% das 40 crianças que haviam recebido cisplatina e em 84% das 19 crianças que utilizaram cisplatina combinada com carboplatina, sendo que 17 delas necessitaram de algum tipo de auxílio auditivo. Lanvers-Kaminski *et al* (2006) estudaram 24 pacientes e encontraram alteração auditiva em 54% desta amostra. Kushner *et al* (2006) dividiram sua amostra em três grupos, os 2 primeiros com dosagens diferentes de cisplatina (400

mg/m² e 600 mg/m², respectivamente) e o terceiro com carboplatina. Alteração auditiva moderada a severa foi encontrada em 25% no grupo 1, em 54% no grupo 2 e em 50% no grupo 3. Coradini *et al* (2007) avaliaram 23 pacientes pediátricos e encontraram em 52% destas crianças uma de perda auditiva moderada a severa de 4.000 Hz a 8.000 Hz e em 71% alteração nas EOAPDs.

Os autores citados acima consideram as frequências de 4.000 Hz a 8.000 Hz como sendo altas frequências. Porém, o dano auditivo determinado pela cisplatina provavelmente tem início na capacidade de identificar sons nas frequências acima de 8.000 Hz, também chamadas frequências ultra-altas. A monitorização precoce destes pacientes pode ser útil na prevenção da ototoxicidade antes que esta comprometa a área de frequência responsável pelo reconhecimento da fala.

1.7.2 Imitancimetria

A imitância acústica (imitancimetria) é o termo que descreve a facilidade ou a oposição ao fluxo de energia sonora de um sistema. Quando as ondas sonoras atingem o meato acústico externo e a pressão sonora alcança a membrana timpânica, a energia é transferida e a membrana timpânica, bem como os sistemas das orelhas média e interna, são colocados em movimento (BLOCK E WILEY, 1999). Na aplicação clínica, é um método rápido e objetivo e pode ser realizada através de medidas estáticas (complacência estática) ou dinâmicas (timpanometria e pesquisa do reflexo acústico) (FILHO, 1994; BLOCK E WILEY, 1999).

A timpanometria avalia a mobilidade da membrana timpânica e as condições funcionais da orelha média, quando a pressão aérea é modificada no meato acústico externo. Este procedimento consiste em medir a capacidade da membrana timpânica refletir um som introduzido no meato acústico externo em resposta às graduais mudanças de pressão neste conduto (FILHO, 1994; BLOCK E WILEY, 1999). O

sistema de classificação dos timpanogramas mais utilizado clinicamente foi instituído por Jerger em 1970, que determinou curvas timpanométricas tipo A, B ou C e subgrupos da curva A, como Ar ou Ad, de acordo com o tipo de afecção de orelha média (Fig. 4) (FILHO, 1994; HALL III E CHANDLER, 1999).

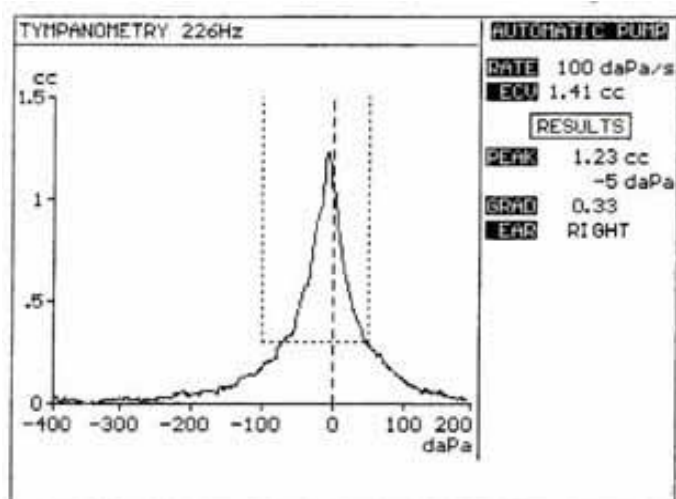


Figura 4. Timpanometria, exemplo de uma curva timpanométrica tipo A.

Fonte: Modificado de URL: www.capeotorrino.com.br/exames/impedanciometria (acessado em 28 de junho de 2010)

A complacência estática é uma medida de mobilidade do ouvido médio, realizada em termos de volume equivalente em centímetros cúbicos de ar (RUSSO E SANTOS, 1999). É medida no ponto de máxima complacência da timpanometria (FILHO, 1994).

O reflexo acústico é a contração bilateral do músculo do estapédio em resposta a um sinal acústico em intensidade e duração suficientes (BLOCK E WILEY, 1999). Esta contração limita a movimentação dos ossículos da orelha média, conseqüentemente, reduzindo a movimentação dos líquidos da orelha interna, atuando como mecanismo protetor da orelha interna frente a estímulos intensos (NORTHERN E GABBARD, 1999).

1.7.3 Emissões otoacústicas (EOAs)

As EOAs são sons gerados na cóclea através do biomecanismo ativo das células ciliadas externas. As contrações rápidas liberam respostas de energia de audiofrequência que podem ser captadas por um microfone dentro de uma sonda, acoplada ao meato acústico externo e conectada a um computador que registra as respostas. É um método rápido e não invasivo e sua presença indica **integridade das CCE** (OLIVEIRA, 1993; KURC, 1999; WAGNER E PLINKERT, 1999; VALLEJO *et al*, 2001; TORAL-MARTINON *et al*, 2003; KEMP, 1978 apud AZEVEDO, 2003; ALMEIDA E NISHIMORI, 2006; REAVIS *et al*, 2008).

Podem ser classificadas em EOAs espontâneas ou evocadas. As espontâneas são registradas na ausência de estímulo acústico e podem ser observadas em 50 a 70% da população. As evocadas são captadas em resposta a um estímulo sonoro, e se dividem em emissões otoacústicas transientes e por produto de distorção (WAGNER E PLINKERT; 1999; AZEVEDO, 2003).

As emissões otoacústicas transientes (EOATs) são evocadas por um estímulo breve (“clique”), abrangendo frequências de 1.000 a 4.000 Hz e as emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPDs) são evocadas por dois tons puros, apresentados simultaneamente, com frequências sonoras muito próximas. Fornecem informações mais precisas nas altas frequências, sendo por esta razão, mais recomendadas do que a audiometria tonal limiar para o monitoramento da função coclear em indivíduos tratados com drogas ototóxicas, incluindo a cisplatina. Neste caso quando ocorre uma mudança na amplitude de respostas, comparada com a testagem inicial, há indícios de risco de lesão coclear (Fig 5) (ARNOLD *et al*, 1999; AZEVEDO, 2003; TORAL-MARTINON *et al*, 2003).

Stravoulaki *et al* (2001) testaram 12 crianças que receberam cisplatina, através de EOATs, EOAPDs e ATL. Encontraram significativa alteração auditiva nestes

pacientes e concluíram que as EOAPDs foram mais sensíveis em detectar a alteração auditiva do que as transientes e a ATL. Toral-Martinon *et al* (2003) utilizaram as EOAPDs e a ATL em seu estudo e concluíram que as emissões otoacústicas são um método eficiente para monitorar a ototoxicidade, porém, apresenta limitações como, por exemplo, incluir frequências apenas até 6000 Hz. Knight *et al* (2007) e Reavis *et al* (2008) utilizaram as EOAPDs e a audiometria de altas frequências (AAF) (> 8.000 Hz) em seus estudos, concluindo que as emissões otoacústicas são um teste válido para o monitoramento da ototoxicidade, porém, a AAF demonstrou-se mais sensível que estas. Já Dhooge *et al* (2006) encontrou excelente correlação entre ambos os métodos.

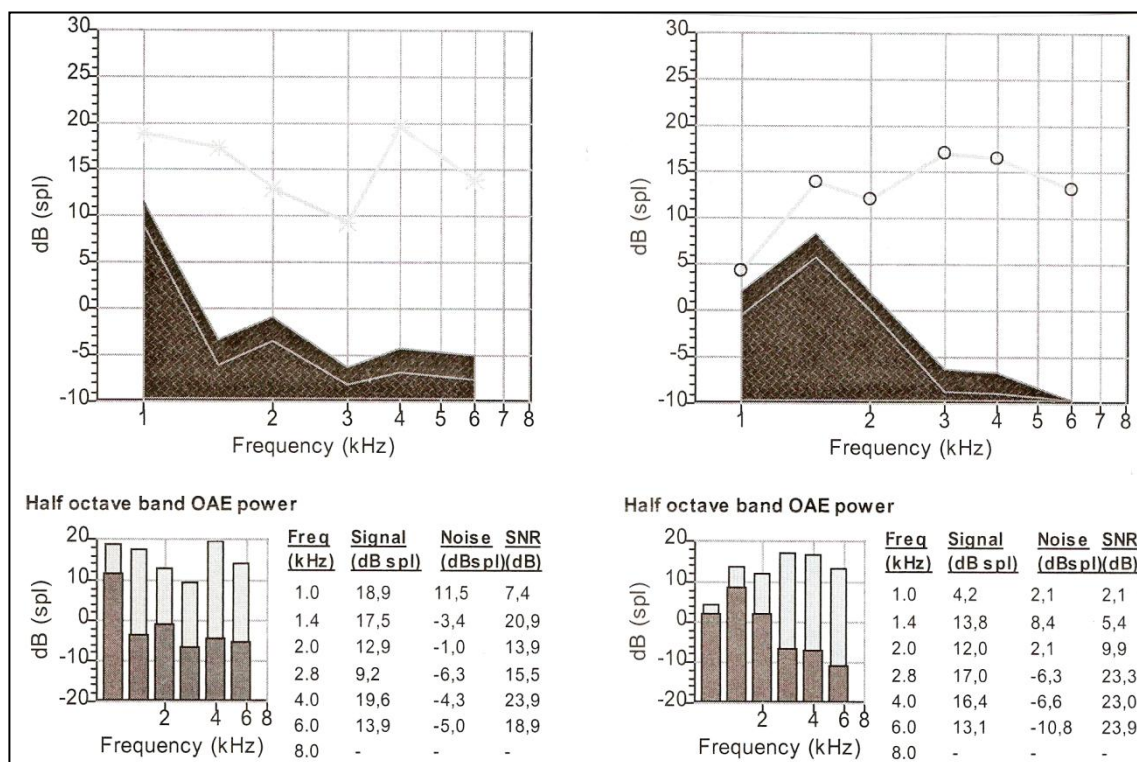


Figura 5. Emissões otoacústicas por produto de distorção, exemplo. (exame de um paciente da amostra)

1.7.4 Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE)

O PEATE avalia a via auditiva do nervo auditivo até o tronco encefálico, através de um estímulo acústico do tipo “clique”. É um método objetivo e não-invasivo

realizado, preferencialmente, em condições de sono natural ou induzido, em crianças muito pequenas e em pacientes que não podem ou não querem responder aos testes audiológicos convencionais, como por exemplo, nos casos de comprometimento neurológico, quadros psíquicos e simuladores (LAURETIS *et al*, 1999; FIGUEIREDO E CASTRO, 2003; SKINNER, 2004; FAUSTI *et al*, 2005; KNIGHT *et al*, 2005; KONRAD-MARTIN *et al*, 2005; KNIGHT *et al*, 2007).

Alguns pesquisadores utilizaram esta avaliação como complemento em seus estudos para avaliar a ototoxicidade em humanos e principalmente, em estudos realizados com animais (LAURETIS *et al*, 1999; BERTOLINI *et al*, 2004; DICKEY *et al*, 2004; KNIGHT *et al*, 2005; CHAN *et al*, 2007; GARCIA-BERROCAL *et al*, 2007; HUANG *et al*, 2007; HILL *et al*, 2008).

1.7.5 Audiometria de altas frequências

Estudos relatam que os prejuízos causados pela ototoxicidade iniciam nas altas frequências da audição podendo, com a progressão do tratamento, afetar as frequências necessárias ao reconhecimento de fala (BERG *et al*, 1999; SKINNER, 2004; KNIGHT *et al*, 2005; SKINNER, 2006). Mais recentemente tem-se salientado que, a AAF, é um método sensível em identificar precocemente os danos causados pela ototoxicidade, antes que aquelas frequências sejam prejudicadas (FAUSTI *et al*, 2005; GORDON *et al*, 2005; KONRAD-MARTIN *et al*, 2005; KNIGHT *et al*, 2007).

A AAF é um teste de audição que necessita de fones de ouvido especialmente calibrados para emitir sons extremamente agudos (>8.000 Hz), sendo instrumentalmente viável e clinicamente confiável como indicador válido da sensibilidade auditiva, podendo avaliar frequências de 9.000 Hz a 20.000 Hz (Figura 6) (YANTIS, 1999; FRAZZA, 2003; BURGUETTI *et al*, 2004; SILVA *et al*, 2006; ALMEIDA E NISHIMORI, 2006; ALMEIDA *et al*, 2007).

Devido às modificações histológicas que ocorrem primeiramente na espira basal da cóclea, na região responsável pela codificação das altas frequências, esta avaliação é indicada para detectar precocemente doenças que envolvem o sistema auditivo, presbiacusia, perda auditiva induzida por exposição ao ruído e administração de drogas ototóxicas, alterações auditivas em pacientes com insuficiência renal, etc. (VAN DER HULST *et al*, 1988; DRESCHLER *et al*, 1989; FAUSTI *et al*, 1993; FAUSTI *et al*, 1994; PARK, 1996; ZEIGELBOIM *et al*, 1996; YANTIS, 1999; DISHTCHEKENIAN *et al*, 2000; PEDALINI *et al*, 2000; FARFAN *et al*, 2001; REIS *et al*, 2002; FAUSTI *et al*, 2003; FRAZZA *et al*, 2003; GARCIA *et al*, 2003; SAHYEB *et al*, 2003; BURGUETTI *et al*, 2004; FAUSTI *et al*, 2005; JACOB *et al*, 2005; KONRAD-MARTIN *et al*, 2005; MARTINHO *et al*, 2005; ALMEIDA E NISHIMORI, 2006; DHOOGHE *et al*, 2006; JACOB *et al*, 2006; ALMEIDA *et al*, 2007; CARVALLO *et al*, 2007; KNIGHT *et al*, 2007; ALMEIDA *et al*, 2008). Este método amplia, confirma ou refuta as impressões clínicas da audiometria convencional que, pelo limitado número de frequências que abrange, pode fornecer um diagnóstico errôneo de normalidade, pois não avalia de forma consistente as respostas da base coclear (SÁ *et al*, 2007).

A AAF também deve ser considerada para fins de monitoramento e diagnóstico precoce, pois detecta perdas auditivas ainda assintomáticas e, desta forma, alerta para a prevenção de lesões cocleares maiores evitando a progressão da perda auditiva (FAUSTI *et al*, 1993; FAUSTI *et al*, 1994; BELMANN, 1996; PEDALINI *et al*, 2000; JACOB *et al*, 2005; ALMEIDA *et al*, 2007; KNIGHT *et al*, 2007). Porém, nas situações em que a perda auditiva torna-se inevitável devido à necessidade do uso de drogas potencialmente ototóxicas, a equipe responsável pode monitorar estes pacientes e, se possível, considerar uma substituição da medicação ou ainda, utilizar alternativas de reabilitação auditiva para minimizar os danos futuros, preservando a qualidade de vida e o bem estar destes pacientes (FAUSTI *et al*, 1994; BELLMAN, 1996; PARK, 1996;

PEDALINI *et al*, 2000; FAUSTI *et al*, 1999; FRANK, 2001; FAUSTI *et al*, 2003; GARCIA E IÓRIO, 2003; FAUSTI *et al*, 2005; JACOB *et al*, 2005; KONRAD-MARTIN *et al*, 2005; DHOOGHE *et al*, 2006; SÁ *et al*, 2007; KNIGHT *et al*, 2007). Com relação à população pediátrica, o monitoramento da audição deve ser uma conduta de rotina, pois uma perda auditiva em idade pré-escolar e escolar compromete o desenvolvimento da fala e da linguagem, bem como a aprendizagem, o desempenho escolar e o comportamento psicossocial (STELMACHOWICZ *et al*, 2004; JACOB *et al*, 2006; KNIGHT *et al*, 2007). Alguns estudos comentam ainda que, danos causados somente às frequências acima de 4.000 Hz já podem, de alguma forma, afetar o desempenho na discriminação de fala em crianças quando em presença de ruído e também influenciar a geração das emissões otoacústicas por produto de distorção, devido a estas serem mais sensíveis as modificações que ocorrem nas células ciliadas externas (BELLMAN, 1996; ARNOLD *et al*, 1999; STELMACHOWICZ *et al*, 2004; KNIGHT *et al*, 2005; CARVALLO *et al*, 2007; GORDO E IÓRIO, 2007). Entretanto, segundo os próprios autores, estes aspectos ainda não estão bem esclarecidos e necessitam de estudos adicionais para uma melhor definição.

Apesar dos parâmetros de normalidade para este método de ainda não terem sido definidos, ele tem se demonstrado um excelente instrumento para monitorar periodicamente o limiar auditivo (POMBO *et al*, 2001; SAHYEB *et al*, 2003; GORDON *et al*, 2005; SÁ *et al*, 2007).

Alguns pesquisadores iniciaram seus estudos utilizando a AAF ainda na década de 60, porém inúmeras dificuldades prejudicaram a uniformização de resultados como, a falta de parâmetros de comparação e confiabilidade, a alta variabilidade nos limiares de altas frequências, as variações anatômicas do meato acústico externo, dificuldades e diferenças na calibração dos equipamentos (dB NA – decibel nível de audição – ou dB NPS – decibel nível de pressão sonora), a rápida deterioração destas frequências com a

idade e a inexistência de uma escala de dB NA universalmente aceita naquela época (POMBO *et al*, 2001; FARFAN *et al*, 2001; SAHYEB *et al*, 2003, GORDON *et al*, 2005; ALMEIDA E NISHIMORI, 2006; SÁ *et al*, 2007). Atualmente observa-se que estas dificuldades foram minimizadas devido aos avanços tecnológicos nesta área, aumentando a confiabilidade do método (REIS *et al*, 2002).

A partir do final da década de 80 surgiram algumas pesquisas utilizando a AAF com propostas mais consistentes, porém com objetivos diversos. Muitos se propuseram a analisar indivíduos sem sintomas otológicos com o intuito de verificar os padrões dos limiares auditivos em altas frequências para diferentes faixas etárias. Stelmachowicz *et al* (1989) estudaram 240 indivíduos com idade entre 10 a 59 anos, divididos em grupos etários e avaliaram frequências de 250 Hz a 20.000 Hz, em dB NPS. Relataram uma diminuição na sensibilidade auditiva para altas frequências que se acentuava com o aumento da faixa etária. Reuter *et al* (1998) avaliaram 47 crianças em idade pré-escolar (4 a 7 anos) nas frequências de 8.000 Hz a 16.000 Hz, em dB NPS, e também observaram uma tendência na diminuição da sensibilidade auditiva conforme o aumento da idade. Pedalini *et al* (2000) estudaram 148 indivíduos de 4 a 60 anos de idade, na tentativa de determinar um padrão médio de limiares auditivos em altas frequências, de 10.000 Hz a 16.000 Hz. Neste estudo foi possível utilizar um equipamento calibrado em dB NA, o que possibilitou encontrar limiares melhores do que os encontrados nos estudos anteriores e em outros estudos que utilizaram equipamentos calibrados em dB NPS, como por exemplo, os trabalhos de Valente *et al* (1992), Hallmo *et al* (1994), Pombo *et al* (2001), Frank *et al* (2001) e Martinho *et al* (2005). Isto ocorre por que o ouvido humano necessita de maior energia sonora para detectar sons de alta frequência e, os equipamentos calibrados em dB NA tiveram uma correção na intensidade dos tons de teste da mesma forma que os audiômetros utilizados para a audiometria convencional (SAHYEB *et al*, 2003). Este achado também foi observado nos estudos de Sahyeb *et al*

(2003), Sá *et al* (2007) e Carvallo *et al* (2007), nos quais foi encontrada uma tendência a linearidade de limiares auditivos até a frequência de 15.000 Hz, com uma discreta melhora em 14.000, 15.000 e 16.000 Hz.

Estes estudos relatados anteriormente em dB NPS permitiram aferir que, na medida em que a idade avança a sensibilidade auditiva para altas frequências diminui mesmo em crianças. Porém, quando o equipamento utilizado está calibrado em dB NA, os resultados são mais adequados, demonstrando esta diminuição da acuidade auditiva para altas frequências somente após os 30 anos de idade para indivíduos sem problemas auditivos. Ainda hoje existem equipamentos com as duas calibrações referidas, o que pode dificultar as comparações entre os estudos (PEDALINI *et al*, 2000; SAHYEB *et al*, 2003).

Diversas pesquisas foram publicadas ao longo dos anos com objetivos variados. Entre elas, pesquisar diferentes tipos de fones para altas frequências (VALENTE *et al*, 1992; FRANK, 2001; SCHMUZIGER *et al*, 2004; GORDON *et al*, 2005); avaliar a influência de posicionamento dos fones (ALMEIDA E NISHIMORI, 2006; ALMEIDA *et al*, 2007), a relação das altas frequências e processamento auditivo (RAMOS E PEREIRA, 2005), a relação das altas frequências e queixa de zumbido (BURGUETTI *et al*, 2004) e a relação de presbiacusia e perda auditiva em altas frequências (SILVA E FEITOSA, 2006).

Como os danos causados por ototóxicos acometem primeiramente as altas frequências da audição na base da cóclea, alguns pesquisadores decidiram estudar o efeito da ototoxicidade de certas drogas sobre as altas frequências da audição, incluindo a cisplatina. (VAN DER HULST *et al*, 1988; FAUSTI *et al*, 1993; BELLMAN, 1996; ZEILGELBOIM *et al*, 1996; RESS *et al*, 1999; DISHTCHEKENIAN *et al*, 2000; REIS *et al*, 2002; GARCIA E IÓRIO, 2003; FAUSTI *et al*, 2005; JACOB *et al*, 2005; KONRAD-MARTIN *et al*, 2005; ZUUR *et al*, 2006; CARVALLO *et al*, 2007;

KNIGHT *et al*, 2007). Porém, poucos foram os trabalhos que utilizaram a AAF e, principalmente em âmbito nacional. Van Der Hulst *et al* (1988) avaliaram 75 pacientes que receberam quimioterapia com cisplatina e encontraram alterações auditivas em 70% dos indivíduos, iniciando principalmente, nas altas frequências (>8.000 Hz). Em 1989, estes mesmos autores encontraram alterações auditivas entre 34% a 77% dos indivíduos que apresentavam alterações restritas às altas frequências e aqueles que iniciaram com alterações nas altas frequências e apresentaram progressão da perda auditiva, respectivamente. Fausti *et al* publicaram vários trabalhos investigando as alterações auditivas nas altas frequências. Em 1993 encontraram alterações auditivas em 86,4% dos indivíduos, sendo 70% somente em altas frequências. Ainda em 1993, noventa e uma das 130 orelhas testadas apresentavam alteração auditiva, sendo que 67% delas estavam com alterações nas altas frequências contra 48% envolvendo frequências abaixo de 8.000 Hz. No estudo publicado em 1994, 62,5% das orelhas testadas estavam com alteração auditiva detectadas primeiramente em altas frequências, 24% nas convencionais e altas ao mesmo tempo e 13,5% iniciadas nas convencionais. Em 1999, encontraram 94% de alteração auditiva testando cinco frequências, 8, 9, 10, 11.2 e 12.5 kHz. Ress *et al* (1999) observaram que 74% dos pacientes tratados com cisplatina apresentaram alterações no exame de AAF quando comparado com a testagem realizada antes da exposição à droga. Rademaker-Lakay (2006) relataram que os pacientes de sua amostra apresentaram perda auditiva a partir de 1.000 Hz, sendo mais severa nas altas frequências. Neste estudo foram avaliadas as frequências de 8.000 e 12.500 Hz. Zuur *et al* em seus trabalhos de 2006 e 2007 relataram que a deterioração auditiva teve seu início pelas altas frequências seguindo para as médias e baixas frequências após cada ciclo de cisplatina. Na amostra de 2007, 23% das orelhas avaliadas foram consideradas aptas para encaminhamento para uso de prótese auditiva, pois suas alterações auditivas afetaram também as frequências de 1.000, 2.000 e 4.000 Hz.

As pesquisas relatadas acima foram realizadas com indivíduos adultos. Os trabalhos que incluem a população pediátrica em suas amostras são mais recentes e em menor número e, além disto, muitas vezes estes trabalhos incluem não somente a população pediátrica, mas também adultos jovens. Park, em 1996, avaliou pacientes de 3 a 19 anos de idade, encontrando 66% de alteração auditiva entre os 21 casos, sendo que esta alteração diminuiria para 57% se somente a avaliação convencional até 8.000 Hz fosse realizada. Dishtchekian *et al* (2000) estudaram 27 pacientes de 11 a 20 anos de idade e encontraram 100% de alteração nos limiares auditivos em altas frequências já na primeira avaliação realizada durante a quimioterapia – destes 100%, 33,3% da amostra permaneceu com alteração somente em altas frequências (> 8.000 Hz) ao final do tratamento. Garcia *et al* (2003) em uma amostra de 13 pacientes de 7 a 20 anos de idade, encontraram 100% de alteração em altas frequências e 61,2% de alteração nas frequências convencionais. Jacob *et al* (2005) avaliaram 44 indivíduos de 3 a 28 anos de idade. No grupo que utilizou cisplatina foram encontradas alterações auditivas em altas frequências em 82% e alterações nas frequências até 8.000 Hz em 43% dos indivíduos. Knight *et al* (2007) avaliaram 32 crianças, encontrando alteração auditiva nas frequências convencionais em 62,5% delas. Desta amostra, 17 crianças também realizaram AAF sendo que 16 apresentaram alteração auditiva (94,1%). Almeida *et al* (2008) avaliaram uma amostra de 10 indivíduos entre 5 e 27 anos de idade, e encontraram alteração auditiva em 8 pacientes, com grau de severidade maior nas frequências a partir de 6.000 Hz.

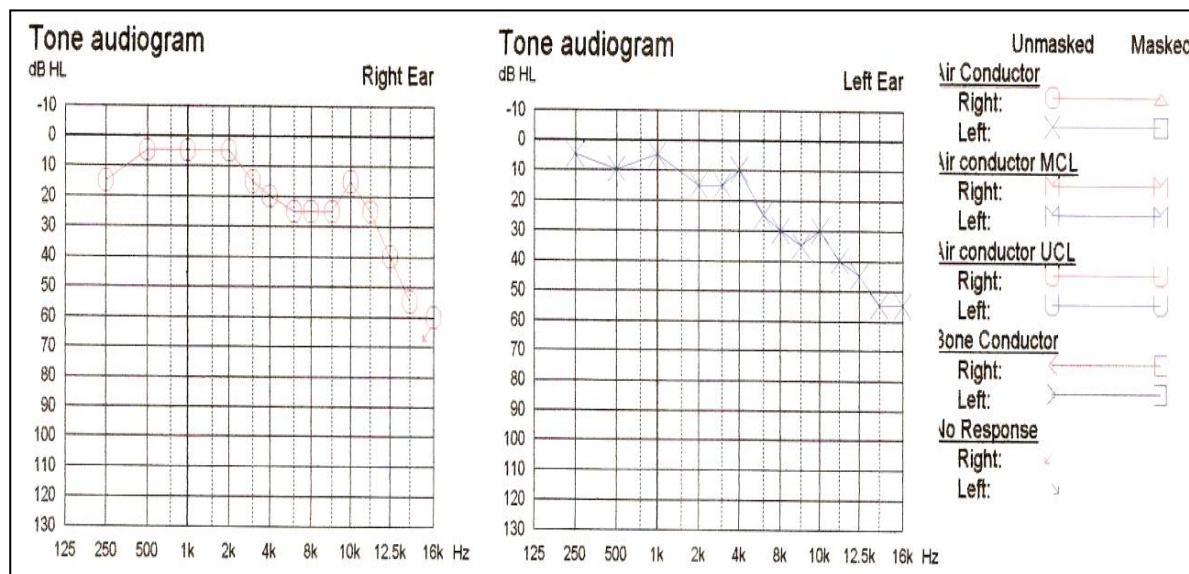


Figura 6. Exemplo de uma AAF (exame de um paciente da amostra).

1.8 A importância do monitoramento auditivo de pacientes em risco para ototoxicidade

A criação de protocolos de monitoramento auditivo torna-se imprescindível nos serviços de saúde que utilizam medicamentos ototóxicos (FAUSTI *et al*, 1993; BELLMAN, 1996; VAUGHAN *et al*, 2002; JACOB *et al*, 2005; KONRAD-MARTIN *et al*, 2005; DHOOGHE *et al*, 2006; JACOB *et al*, 2006; SILVA *et al*, 2007). O paciente e sua família devem estar cientes dos riscos do tratamento com relação à audição, das medidas preventivas e das possibilidades de reabilitação auditiva nos casos de ocorrência de perda auditiva (PEDALINI *et al*, 1999; GARCIA E IÓRIO, 2003; FAUSTI *et al*, 2005).

A identificação precoce da ototoxicidade oportuniza ajustes no tratamento proposto a fim de minimizar os danos causados na comunicação. No caso de inviabilidade de mudança no protocolo do tratamento, é possível realizar um trabalho de intervenção, oferecendo ao paciente serviços de reabilitação auditiva como a adaptação

de aparelhos auditivos e/ou terapia fonoaudiológica principalmente em casos de crianças em idade pré-lingual, oferecendo-lhes a possibilidade de um adequado desenvolvimento de fala, linguagem e aprendizagem escolar, bem como melhor qualidade de vida e bem estar social, psíquico e emocional (FAUSTI *et al*, 1993; FAUSTI *et al*, 1994; FILHO E RABINOVICH, 1994; BELLMAN, 1996; PARK, 1996; BERG *et al*, 1999; PEDALINI *et al*, 1999; BORGES *et al*, 2001; VAUGHAN *et al*, 2002; SKINNER, 2004; JACOB *et al*, 2005; KONRAD-MARTIN *et al*, 2005; JACOB *et al*, 2006; KNIGHT *et al*, 2007; SCHULTZ *et al*, 2009). A utilização de agentes otoprotetores concomitante ao tratamento antineoplásico com cisplatina têm sido extensamente relatada na literatura recente, podendo ser alternativa viável para minimizar a ototoxicidade dessa droga (DICKEY *et al*, 2004; FETONI *et al*, 2004; FETONI *et al*, 2004; SERGI *et al*, 2004; SASTRY E KELLIE, 2005; SKINNER, 2006; VAN DEN BERG *et al*, 2006; HYPPOLITO *et al*, 2006; CHAN *et al*, 2007; GALLEGOS-CASTORENA *et al*, 2007; HUANG *et al*, 2007; PREVIATI *et al*, 2007; RYBAK *et al*, 2007; FOULADI *et al*, 2008; HILL *et al*, 2008; YASSUDA *et al*, 2008; KOLINSKY *et al*, 2010).

A AAF deve ser incluída no monitoramento, pois avalia as frequências que são comprometidas pela ototoxicidade em uma fase inicial do dano, possibilitando o acompanhamento da progressão da perda auditiva antes que acometam as frequências importantes ao reconhecimento de fala. As EOAs e o PEATE também deverão ser incluídos, principalmente em crianças menores, que não respondem adequadamente aos testes subjetivos dos métodos de audiometria (FAUSTI *et al*, 1994; PARK, 1996; BELLMAN, 1996; GARCIA E IÓRIO, 2003; SKINNER, 2004; KONRAD-MARTIN *et al*, 2005; FAUSTI *et al*, 2005; DHOOGHE *et al*, 2006; JACOB *et al*, 2006; KNIGHT *et al*, 2007).

2. JUSTIFICATIVA

O comprometimento das altas frequências da audição tem sido pouco explorado em crianças e adolescentes que recebem tratamento antineoplásico com cisplatina. Em consequência disto, há poucos estudos que descreveram o efeito ototóxico desta droga utilizando a AAF, principalmente no Brasil.

Sendo assim, acreditamos ser importante a realização de pesquisas utilizando a AAF, objetivando identificar precocemente alterações auditivas decorrentes da ototoxicidade da cisplatina, o que permitiria a inclusão deste exame na rotina de atendimento destes pacientes.

3. OBJETIVOS DA PESQUISA

3.1 Objetivo Geral

- Identificar perdas auditivas assintomáticas, através da AAF, em crianças e adolescentes após tratamento antineoplásico com cisplatina

3.2 Objetivos Específicos

- Comparar os resultados da audiometria de altas frequências com os resultados da audiometria tonal limiar e das emissões otoacústicas por produto de distorção.
- Comparar os resultados da audiometria tonal limiar e de AAF obtidos no presente estudo com os resultados da audiometria tonal limiar realizada em estudo prévio, no mesmo grupo de pacientes.
- Coletar dados referentes a idade dos pacientes, dose total de cisplatina utilizada, uso de carboplatina e exposição a radioterapia craniana relacionando-os com a audição.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Delineamento e amostra

Estudo do tipo transversal, no qual todos os pacientes realizaram avaliação audiológica através da imitanciometria, EOAPDs, ATL e AAF tendo como desfecho clínico a identificação das alterações auditivas desses pacientes.

A amostra pesquisada foi constituída por 42 crianças, adolescentes e adultos jovens sobreviventes de tratamento para tumores sólidos malignos, que receberam e finalizaram terapia combinada com cisplatina no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) entre 1991 e 2008. Desses, 15 haviam realizado ATL prévia, em um estudo anterior permitindo, portanto, um estudo retrospectivo.

4.2 Cálculo do Tamanho de Amostra

A amostra deste estudo foi por conveniência. Como na literatura há uma grande variação de achados na população pediátrica (ocorrência de ototoxicidade da cisplatina entre 26% e 100%, segundo Pasic e Dobie, 1991; Schweitzer, 1993; Knight *et al*, 2005; Chow *et al*, 2006) e como o número de pacientes que recebem cisplatina no Serviço de Oncologia Pediátrica anualmente é pequeno, foram selecionados para esta pesquisa todos os pacientes que receberam e finalizaram tratamento antineoplásico com cisplatina no período de janeiro de 1991 a dezembro de 2008, totalizando ao final da pesquisa, 42 pacientes avaliados.

4.3 Critérios de Inclusão

- Pacientes que receberam e finalizaram a quimioterapia combinada com cisplatina;
- Idade entre 4 e 18 anos podendo incluir adultos jovens;
- Termo de consentimento assinado.

4.4 Critérios de Exclusão

- Pacientes com alteração no exame otorrinolaringológico, apresentando patologia de orelha média atual ou prévia.

4.5 Coleta de Dados

As avaliações audiológicas foram realizadas uma única vez após o término do tratamento com cisplatina, conforme o agendamento das consultas de rotina dos pacientes no Serviço de Oncologia Pediátrica do HCPA. No dia da consulta os pacientes foram encaminhados ao Serviço de Otorrinolaringologia e submetidos à avaliação otorrinolaringológica e à avaliação audiológica através da imitanciometria, EOAPDs, ATL e AAF.

Foi realizada uma revisão dos prontuários para coleta dos dados demográficos e idade dos pacientes, dose total de cisplatina, uso de carboplatina, exposição à radioterapia cranial e para a coleta dos resultados de audiometria tonal limiar previamente realizada em estudo anterior, em 15 dos 42 pacientes selecionados.

4.6 Descrição das avaliações

A avaliação otorrinolaringológica foi executada pela mesma médica-residente do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que realizou

em todos os pacientes um exame clínico das orelhas externa e média, para descartar o comprometimento destas estruturas.

As avaliações audiológicas foram todas realizadas pela pesquisadora, também no Serviço de Otorrinolaringologia do HCPA. Para as medidas de imitância acústica foi utilizado o imitanciômetro da marca Interacoustics e modelo AZ26 (Interacoustics A/S Assens, Denmark). Foi realizada a timpanometria em ambas as orelhas na qual todos os pacientes deveriam apresentar curvas timpanométricas tipo A, segundo a classificação de Jerger, que indica funcionamento normal de orelha média (HALL III E CHANDLER, 1999).

Para a coleta das EOAs foi utilizada uma cabine tratada acusticamente e o equipamento ILO 292, marca OAE System Otodynamics, no qual está conectado um microfone-sonda que foi introduzido no meato acústico externo dos pacientes, através de uma oliva. A pesquisa foi realizada nas frequências de 1.000, 1.500, 2.000, 3.000, 4.000 e 6.000 Hz em ambas orelhas, mediante a utilização simultânea de dois tons puros em duas frequências diferentes – F1 e F2 –, com intensidade de estimulação de F1=65dB e F2=55dB. Relação sinal/ruído entre 0 dB e 10 dB e respostas do gráfico DPGRAM igual ou maiores a 3 dB, significou presença de EOAPDs e integridade das CCE. Amplitude de EOAs < 3 dB significa ausência de resposta (AZEVEDO, 2003).

Para a realização de ATL e AAF foi utilizada uma cabine acústica à prova de som, audiômetro da marca Siemens, modelo Unity PC calibrado em dB NA (conforme norma ANSI s 3.6-1989) e fones modelo HDA 200, colocados em ambas as orelhas. Na audiometria tonal limiar foram pesquisadas as frequências por via aérea em 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 e 8.000 Hz e por via óssea em 500, 1000, 2000, 3000 e 4.000 Hz; o critério de normalidade utilizado foi a classificação proposta por Silman e Silvermann, na qual limiares auditivos melhores ou iguais a 25dB foram considerados limiares auditivos normais (RUSSO E SANTOS, 1993). Na AAF foram pesquisadas as

freqüências por via aérea em 9.000, 10.000, 11.200, 12.500, 14.000 e 16.000 Hz e, como critério de normalidade, foram utilizados limiares auditivos até 25 dB NA, conforme a faixa de normalidade encontrada nos trabalhos de Pedalini *et al* (2000), Sahyeb *et al* (2003), Sá *et al* (2007) e Carvallo *et al* (2007), cujos audiômetros também estavam calibrados em dB NA. As análises foram realizadas individualmente em cada freqüência.

4.7 Considerações Éticas

Antes da execução das avaliações audiológicas foi apresentado para todos os pacientes e responsáveis o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA. Os envolvidos foram informados individualmente da natureza do estudo e receberam informações pertinentes à pesquisa, bem como sobre a total privacidade a respeito dos dados de identificação do paciente. A inclusão do paciente só ocorreu após a assinatura deste Termo.

4.8 Análise Estatística

O banco de dados desta pesquisa foi analisado através do programa SPSS na versão 13.0. Foram utilizados testes não-paramétricos, pois a variável limiar auditivo não apresentou distribuição normal devido à dispersão dos dados e à falta de simetria da distribuição. O nível de significância escolhido foi o de $\alpha < 0,05$.

Para comparação entre as orelhas direita e esquerda foi utilizado o teste de Wilcoxon e entre gênero masculino e feminino foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Na análise da variação dos limiares auditivos ao longo das freqüências (250 Hz a 16.000 Hz), verificando se houve diferença estatisticamente significativa entre estas, foi utilizada o teste de Friedmann e, para verificar entre quais freqüências houve diferença estatisticamente significativa foi utilizado o teste de Wilcoxon. Na comparação das

alterações auditivas encontradas nas frequências convencionais (≤ 8.000 Hz) e nas altas frequências (> 8.000 Hz) foi utilizado o teste Qui-quadrado de McNemar ($p < 0,001$) e, o teste Q de Cochran's foi utilizado para comparar as alterações auditivas entre as 3 avaliações. A relação entre dose total de cisplatina e alteração auditiva foi calculada através da análise de variância (ANOVA) e, a relação entre idade abaixo e acima de 5 anos, uso de carboplatina, exposição à radioterapia cranial e alteração auditiva foi calculada através do teste Qui-quadrado de Pearson. A comparação dos limiares auditivos da audiometria tonal limiar, obtidos em estudo prévio (CORADINI *et al*, 2007) com os limiares auditivos da audiometria tonal limiar e de altas frequências obtidos no presente estudo, foi realizada através do teste de Wilcoxon e, para comparação das alterações auditivas encontradas nos dois estudos, foi realizado o teste Qui-quadrado de McNemar.

2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Almeida EOC, Costa CB, Oliveira SRT, Umeoka MTH. Audiometria tonal e emissões otoacústicas- produtos de distorção em pacientes tratados com cisplatina. *Arq Int Otorrinolaringol.* 2006;10(3):203-8.
2. Almeida EOC, Nishimori AY. Influência do posicionamento do fone na audiometria de alta frequência. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006;72(5):691-98.
3. Almeida EOC, Silva MS, Moraes IF. Avaliação audiológica de altas frequências em indivíduos normais: mudança de posicionamento do fone de ouvido. *ACTA ORL/Técnicas em Otorrinolaringologia.* 2007;25(2):145-51.
4. Almeida EOC, Umeoka WG, Viera RC, Moraes IF. High frequency audiometric study in cancer-cured patients treated with cisplatin. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008;74(3):382-90.
5. Almeida K, Iório MCM, Dishtchekian A. Próteses auditivas: uma revisão histórica (cap 1). In: Almeida K, Iório MCM. *Próteses Auditivas – Fundamentos Teóricos e Aplicações Clínicas.* 2ªed. São Paulo, Lovise. 2003:1-16.
6. Arnold DJ, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. High-frequency hearing influences lower-frequency distortion-product otoacoustic emissions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125:215-22.
7. Arora S, Thakur JS, Azad RK, Mohindroo NK, Sharma DR, Seam RK. Cisplatin-based chemotherapy: add high-frequency audiometry in the regimen. *Indian J Cancer.* 2009;46(4):311-17.
8. Azevedo MF. Emissões otoacústicas (cap. 2). In: Figueiredo MS. *Conhecimentos Essências para Entender Bem Emissões Otoacústicas e BERA.* São Jose dos Campos, Pulso. 2003:35-84.

9. Bellman SC. Monitoring chemotherapy-induced hearing loss in children. *Eur J Cancer*. 1996;32A(7):1185-88.
10. Berg AL, Spitzer JB, Garvin JH. Ototoxicity impact of cisplatin in pediatric oncology patients. *Laryngoscope*. 1999;109(11):1806-14.
11. Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, Raquin MA, Izzi G, Corradini N, Hartmann O. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(10):649-55.
12. Block MG, Wiley TL. Visão geral e princípios básicos da imitação acústica (cap.19). In: Katz J. *Tratado de Audiologia Clínica*. São Paulo, Manole. 1999:269-80.
13. Borges GC, Borges RHM, Baraúna GN, Filho OL. Ototoxicidade causada pela cisplatina em crianças. Estudo retrospectivo. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2001;67(3):292-95.
14. Bosch ME, Sanchez AJR, Rojas FS, Ojeda CB. Analytical methodologies for the determination of cisplatin. *J Pharm Biomed Anal*. 2008;47:451-59.
15. Brock PR, Bellman SC, Yeomans EC, Pinkerton CR, Pritchard J. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Med Pediatr Oncol*. 1991;19:295-300.
16. Burguetti FAR, Peloggia AG, Carvalho RMM. Limiões de audibilidade em altas frequências em indivíduos com queixa de zumbido. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004;8(4):292-300
17. Campbell KCM. Pharmacology in Audiology Practice (cap.9). in: Roeser R, Valente M, Hosford-Dunn H. *Audiology: Diagnosis*, 2ª edition, 2007:157-68.

18. Carvallo RMM, Koga MC, Ishida IM. Limiares auditivos para altas frequências em adultos sem queixa auditiva. *ACTA ORL/Técnicas em Otorrinolaringologia*. 2007;25(1):62-6.
19. Chan DK, Lieberman DM, Musatov S, Goldfein JA, Selesnick SH, Kaplitt MG. Protection against cisplatin-induced ototoxicity by adeno-associated virus-mediated delivery of the x-linked inhibitor of apoptosis protein is not dependent on caspase inhibition. *Otol Neurotol*. 2007;28(3):417-25.
20. Chow CM, Sin NC, Chik KW, Lee V, Shing MK, Li CK. Ototoxicity in Chinese Osteosarcoma children treated with cisplatin. *HK J Paediatr*. 2006;11:45-49.
21. Colling DE, Ding D, Young R, Lis M, Stofko E, Blumenthal KM, Salvi RJ. Proteomic analysis of cisplatin-induced cochlear damage: methods and early changes in protein expression. *Hear Res*. 2007;226:140-56.
22. Coradini PP, Cigana L, Selistre SG, Rosito LS, Brunetto AL. Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;(29):355-66.
23. Dhooge I, Dhooge C, Geukens S, Clerck B, Vel E, Vinck BM. Distortion product otoacoustic emissions: an objective technique for the screening of hearing loss in children treated with platinum derivatives. *Int J Audiol*. 2006;45(6):337-43.
24. Dickey DT, Muldoon LL, Kraemer DF, Neuwelt EA. Protection against cisplatin-induced ototoxicity by N-acetylcysteine in a rat model. *Hear Res*. 2004;193:25-30.
25. Dishtchekenian A, Iório MCM, Petrilli AS, Paiva ER, Azevedo MF. Audiological follow up in patients with osteosarcoma who had chemotherapy using cisplatin. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2000;66(6):580-90.

26. Drechler WA, Van der Hulst RJ, Tange RA, Urbanus NAM. Role of high-frequency audiometry in the early detection of ototoxicity. *Audiology*. 1989;28:211-20.
27. Dutta A, Venkatesh MD, Kashyap RC. Study of the effects of chemotherapy on auditory function. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;57(3):226-28.
28. Farfán ISG, Chavez AES, Torres EO, Verdin RAS. Estandarización de la audiometría de altas frecuencias. *An Otorrinolaringol Mex*. 2001;46(3):107-9.
29. Fausti AS, Frey RH, Henry JÁ, Olson DJ, Schaffer HI. *J Rehabil Res Dev*. 1993;30(3):333-41.
30. Fausti AS, Helt WJ, Phillips DS, Gordon JS, Bratt GW, Sugiura KM, Noffsinger D. Early Detection of ototoxicity using 1/6th-octave steps. *J Am Acad Audiol*. 2003;14(8):444-50.
31. Fausti SA, Henry JA, Helt WJ, Phillips DS, Frey RH, Noffsinger D, Larson V, Fowler CG. An individualized, sensitive frequency range for early detection of ototoxicity. *Ear Hear*. 1999;20(6):497-513.
32. Fausti SA, Henry JA, Schaffer HL, Olson DJ, Frey RH, Bagby GC. High-frequency monitoring for early detection of cisplatin ototoxicity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993;119:661-66.
33. Fausti SA, Larson VD, Noffsinger D, Wilson RH, Phillips DS, Fowler CG. High-frequency audiometric monitoring strategies for early detection of ototoxicity. *Ear Hear*. 1994;15(3):232-39.
34. Fausti SA, Wilmington DJ, Helt PV, Helt WJ, Konrad-Martin D. Hearing health and care: the need for improved hearing loss prevention and hearing conservation practices. *J Rehabil Res Dev*. 2005;42(4): 45-62

35. Felipe ACN. Processamento auditivo e problemas de leitura e escrita (cap 6). In: Aquino AM. Processamento Auditivo – Eletrofisiologia e Psicoacústica. São Paulo, Lovise. 2002:101-10.
36. Fetoni AR, Quaranta N, Marchese R, Cadoni G, Paludetti G, Sergi B. The protective role of tiopronin in cisplatin ototoxicity in wistar rats. *Int J Audiol.* 2004;43:465-70.
37. Fetoni AR, Sergi B, Ferraresi G, Paludetti G, Troiani D. Protective effects of alfa-tocopherol and tiopronin against cisplatin-induced ototoxicity. *Acta Otolaryngol.* 2004;124:421-26.
38. Figueiredo MS, Castro MP. Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico (cap. 3). In: Figueiredo MS. Conhecimentos Essências para Entender Bem Emissões Otoacústicas e BERA. São Jose dos Campos, Pulso. 2003:85-98
39. Filho OF, Rabinovich K. Avaliação da audição na criança (cap.7). In: Filho OL, Campos CAH. Tratado de Otorrinolaringologia. São Paulo, Rocca. 1994:609-19.
40. Filho OF. Imitância acústica : aplicações clínicas (cap. 8) In: Filho OL, Campos CAH. Tratado de Otorrinolaringologia. São Paulo, Rocca. 1994:620-37.
41. Filho OL. Anatomofisiologia clínica dos órgãos da audição. In: Filho OL, Campos CAH. Tratado de Otorrinolaringologia. São Paulo, Rocca. 1994:481-509.
42. Fisher MJ, Lange BJ, Needle MN, Janss AJ, Shu HKS, Adamson PC, Phillips PC. Amifostine for children with medulloblastoma treated with cisplatin-based chemotherapy. *J Pediatr Blood Cancer.*2004;43:780-84.
43. Fouladi M, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Gururangan S, Hassal T, Gronewold L, Stewart CF, Wallace D, Broniscer A, Hale GA, Kasow K, Merchant TE, Morriri B, Krasin M, Kun LE, Boyett JM, Gajjar A. Amifostine

- protects against cisplatin-induced ototoxicity in children with average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(22):3749-55.
44. Frank T. High-frequency (8 to 16 kHz) reference thresholds and intrasubject threshold variability relative to ototoxicity criteria using a sennheiser HAD 200 earphone. *Ear Hear*. 2001;22(2):161-68.
45. Frazza MM, Munhoz MSL, Silva MLG, Caovila HH, Ganança MM. Audiometria Tonal e Vocal (cap.5). In: Munhoz MSL. et al. *Audiologia Clínica. Série Otoneurológica*, São Paulo, Atheneu, 2003.
46. Frazza MM, Munhoz MSL, Silva MLG, Caovila HH, Ganança MM. Som e audição (cap.1). In: Munhoz MSL. et al. *Audiologia Clínica. Série Otoneurológica*, São Paulo, Atheneu, 2003:3-19.
47. Frolenkov GI, Atzori M, Kalinec F, Mammano F, Kachar B. The membrane-based mechanism of cell motility in cochlear outer hair cells. *Mol Biol Cell*. 1998; 9:1961-68.
48. Gallegos-Castorena S, Avalos AM, Betancourt AM, Avendano GG, Tarres MZ, Sanson AM. Toxicity prevention with amifostine in pediatric osteosarcoma patients treated with cisplatin and doxorubicin. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;24:403-08.
49. Garcia AP, Iório MCM, Petrilli AS. Monitoramento da audição de pacientes expostos à cisplatina. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2003;69(2):215-21.
50. Garcia-Berrocal JR, Nevado J, Camacho RR, Sanz R, Garcia JAG, Rodrigues CS, Cantos B, Espana P, Verdaguer JM, Cabezas AT. The anticancer drug cisplatin induces an intrinsic apoptotic pathway inside the inner ear. *Br J Pharmacol*. 2007;152:1012-20.
51. Ginsberg IA, White TP. Considerações otológicas em audiologia (cap 2). In: Katz J. *Tratado de Audiologia Clínica*. São Paulo, Manole. 1999;6-23.

52. Gordo A, Iório MCM. Zonas mortas na cóclea em frequências altas: implicações no processo de adaptação de prótese auditivas. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2007;73(3):299-307.
53. Gordon JS, Phillips DS, Helt WJ, Konrad-Martin D, Fausti SA. Evaluation of insert earphones for high-frequency bedside ototoxicity monitoring. *J Rehabil Res Dev.* 2005;42(3):353-62.
54. Gratton MA, Smyth BJ. Cisplatin: Continuous versus bolus. *Lippincott Williams and Wilkins, Inc.* 2006;28(2):60-61.
55. Hall III JW, Chandler D. Timpanometria na audiologia clínica (cap.20). In: Katz J. *Tratado de Audiologia Clínica.* São Paulo, Manole. 1999:281-297.
56. Hallmo P, Sundby A, Mair IWS. Extended high-frequency audiometry. Air and bone-conduction thresholds, age and gender variations. *Scand Audiol.* 1994;23:165-70.
57. Handelsman JA. Ototoxicity : best practices for diagnosis and monitoring. *Calspa Conference, April 26, 2007.*
58. Hellberg V, Walin SE, Hernlund E, Jerremalm E, Berndtsson M, Eksborg S, Arner ESJ, Shoshan M, Ehrsson H, Laurell G. Cisplatin and oxaliplatin toxicity: importance of cochlear kinetics as a determinant for ototoxicity. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101:37-47.
59. Henderson D, Salvi RJ, Boettcher FA, Clock AE. Correlatos Neurofisiológicos da Perda Auditiva Neurosensorial (cap 4). In: Katz J. *Tratado de Audiologia Clínica.* São Paulo, Artmed. 1999:36-55.
60. Hill GW, Morest DK, Parham K. Cisplatin-induced ototoxicity: effect of intratympanic dexamethasone injections. *Otol Neurotol.* 2008;29:1005-11.
61. Huang X, Whitworth CA, Rybak LP. Ginkgo biloba extract (Egb 761) protects against cisplatin-induced ototoxicity in rats. *Otol Neurotol.* 2007;0(00):1-6.

62. Hyppolito MA, Oliveira JAA, Rossato M. Cisplatin ototoxicity and otoprotection with sodium salicylate. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263(9):798-803.
63. Instituto Nacional do Câncer Infantil. Estimativa 2008. <http://www.inca.gov.br/estimativa2008>. Acessado em 03/03/2009.
64. Jacob LCB, Aguiar FP, Tomiasi AA, Tschoeke SN, Bittencourt RF. Auditory monitoring in ototoxicity. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72(6):836-44.
65. Jacob LCB, Stumpf CC, Bittencourt RF, Marques JM, Puppi C, Gonçalves PT. Avaliação audiológica em indivíduos com neoplasia expostos a agentes quimioterápicos. *Fono Atual.* 2005;31(8):12-25.
66. Knight KR, Kraemer DF, Winter C, Neuwelt EA. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *J Clin Oncol.* 2007;25(10):1190-95.
67. Knight KRG, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8588-96.
68. Knoll C, Smith RJH, Shores C, Blatt J. Hearing genes and cisplatin deafness: a pilot study. *Laryngoscope.* 2006;116:72-74.
69. Kolinsky DC, Hayashi SS, Karzon R, Jingnan M, Hayashi RJ. Late onset hearing loss: a significant complication of cancers survivors treated with cisplatin containing chemotherapy regimens. *J Pediatr Oncol Hematol.* 2010;32:119-23.

70. Konrad-Martin D, Helt WJ, Reavis WM, Gordon JS, Coleman LL, Bratt GW, Fausti SA. Ototoxicity : early detection and monitoring. The Asha Leader – American Speech-Language-Hearing Association. 2005;10(7):11-14
71. Kurc M. O amplificador coclear. Arq Int Otorrinolaringol. 1999;3(2):48-56.
72. Kushner BH, Budnick A, Kramer K, Modak S, Cheung NKV. Ototoxicity from high-dose use of platinum compounds in patients with neuroblastoma. Cancer. 2006;107(2):417-22.
73. Lanvers-Kaminsky C, Krefeldt B, Dinnensen AC, Deuster D, Seifert E, Wurthwein G, Jaehde U, Pieck AC, Boos J. Continuous or Repeted Prolonged Cisplatin Infusions in Children : A Prospective Study on Ototoxicity, Paltinum Concentrations and Standard Serum Parameters. J Pediatr Blood Cancer. 2006;47:183-93.
74. Lauretis A, Capua B, Barbieri MT, Bellussi L, Passali D. ABR evaluation of ototoxicity in cancer patients receiving cisplatin or carboplatin. Scand Audiol. 1999;28(3)139-43.
75. Lewis MJ, DuBois SG, Fligor B, Li X, Goorin A, Grier HE. Ototoxicity in children treated for osteosarcoma. Pediatric Blood and Cancer. 2009;52:387-91.
76. Li Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. Eur J Cancer. 2004;40(16):2445-51.
77. Liao Z, Popel AS, Brownell WE, Spector AA. High-frequency force generation in the constrained cochlear outer hair cell: a model study. J Assoc Res Otorhinolaryngol. 2005;6:378-89.
78. Low WK, Toh ST, Wee J, Fook-Chong SMC, Wang DY. Sensorineural hearing loss after radiotherapy and chemotherapy:a single, blinded, randomized study. J Clin Oncol. 2006;24(12):1904-09.

79. Martinho T, Zeigelboim BS, Marques J. Perfil audiológico nas altas frequências em indivíduos de 30 a 40 anos com audição normal. *Arq Int Otorrinolaringol.* 2005;9(1):299-306
80. Mercado V, Burgos R, Munhoz C. Ototoxicidad por medicamentos. *Revista de Otorrinolaringologia y Cirurgia de Cabeza e Cuello.* 2007;67:167-77.
81. Mitre EI. Conhecimentos Essenciais para Entender Bem a Interrelação Otorrinolaringologia e Fonoaudiologia (cap 13). São José dos Campos, Pulso, 2003:65-8.
82. Mota LAA, Melo MSI, Santos MHP, Albuquerque KMG, Tavares CL. Ototoxicidade da cisplatina: série de casos. *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53(4):370-3.
83. National Cancer Institute. Incidence and mortality rate trends. In: A Snapshot of Pediatric Cancer. <http://planning.cancer.gov/disease/snapshots.shtml>. Acessado em 03/03/2009.
84. Northern JL, Gabbard SA. Reflexo acústico (cap. 21). In: Katz J. *Tratado de Audiologia Clínica.* São Paulo, Manole. 1999:298-314
85. Oliveira JAA. Fisiologia clínica da audição – cóclea ativa (cap 2). In: Filho OL, Campos CAH. *Tratado de Otorrinolaringologia.* São Paulo, Rocca. 1994:510-30.
86. Oliveira JAA. Fisiologia da audição – cóclea ativa (cap 1). In: Figueiredo MS. *Conhecimentos Essenciais para Entender Bem Emissões Otoacústicas e BERA.* São José dos Campos, Pulso. 2003:11-34.
87. Oliveira JAA. O mecanismo eletrobiomecânico ativo da cóclea. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 1993;59(4):236-48.
88. Park KR. The utility of reflex thresholds and other conventional audiologic tests for monitoring cisplatin ototoxicity in the pediatric population. *Ear Hear.* 1996;17(2):107-15.

89. Pasic TR, Dobie RA. Cis-platinun ototoxicity in children. *Laryngoscope*. 1991;101:985-91.
90. Paulucci BP. Fisiologia da audição. www.forl.org.br/pdf/seminarios/seminario-28.pdf. Acessado em 03/03/2009.
91. Pedalini MEB, Goffi MVS. O papel do audiologista no tratamento do paciente com câncer. VII Encontro de Fonoaudiologia em Cancerologia. 1999.
92. Pedalini MEB, Sanchez TG, D'Antonio A, D'Antonio W, Balbani A, Hachiya A, Liberman S, Bento RF. Média dos limiares tonais na audiometria de alta frequência em indivíduos normais de 4 a 60 anos. *Pro Fono*. 2000;12(2):17-20.
93. Pollera CF, Marolla P, Nardi M, Ameglio F, Cozzo L, Bevere F. Very high-dose cisplatin-induced ototoxicity: a preliminary report on early and long-term effects. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1988;21:61-64.
94. Pombo CB, Martin MC. High-frequency audiometry: hearing thresholds in normal ears. *An Otorrinolaringol Ibero Am*. 2001;28(2):175-84.
95. Previati M, Lanzoni I, Astolfi L, Fagioli F, Vecchiati G, Pagnoni A, Martini A, Capitani S. Cisplatin cytotoxicity in organ of corti-derived immortalized cells. *J Cell Biochem*. 2007;101:1185-97.
96. Rabik CA, Dolan ME. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treat Rev*. 2007;33(1):9-23.
97. Rademaker-Lakhai JM, Crul M, Zuur L, Baas P, Beijnen JH, Simis YJH, Van Zandwijk N, Schelens JHM. Relationship between cisplatin administration and the development of ototoxicity. *Am Soc Clin Oncol*. 2006;26(6):918-24.
98. Ramos CS, Pereira LD. Processamento auditivo e audiometria de altas frequências em escolares de São Paulo. *Pro Fono*. 2005;17(2):153-64.
99. Raphael RM, Popel AS, Brownell WE. A membrane bending model of outer hair cell electromotility. *Biophys J*. 2000;78(6):2844-62.

100. Reavis KM, Phillips DS, Fausti SA, Gordon JS, Helt WJ, Wilmington D, Bratt GW, Konrad-Martin D. Factors affecting sensitivity of distortion-product otoacoustic emissions to ototoxic hearing loss. *Ear Hear.* 2008;29(6):875-93.
101. Reis HG, Garcia DC, Martin-Polo T, Moussale SK. Utilidades clínicas da audiometria de altas frequências. *R. Med. PUCRS.* 2002;12(2):174-76.
102. Ress BD, Sridhar KS, Balkany TJ, Waxman GM, Stagner BB, Martin BLL. Effects of cis-platinum chemotherapy on otoacoustic emissions: the development of an objective screening protocol. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;121(6):693-701.
103. Reuter WSU, Mansmann U, Fischer R, Gross M. Extended high frequency audiometry in pre-school children. *Audiology.* 1998;37(5):285-94.
104. Rodrigues KE, Camargo B. Diagnóstico precoce do câncer infantil: responsabilidade de todos. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49(1):29-34.
105. Russo ICP, Santos TMM. Anatomia e fisiologia do órgão da audição e do equilíbrio (cap 1). In: Russo ICP, Santos TMM. *A Prática da Audiologia Clínica.* São Paulo, Cortez. 1993:15-42.
106. Russo ICP, Santos TMM. Interpretação dos resultados da avaliação audiológica (cap 9). In: Russo ICP, Santos TMM. *A Prática da Audiologia Clínica.* São Paulo, Cortez. 1993:191-212.
107. Rybak LP, Whitworth CA, Mukherjea D, Ramkumar V. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and Prevention. *Hear Res.* 2007;226:157-67.
108. Sá LCB, Lima MAMT, Tomita S, Frota SMMC, Santos GA, Garcia TR. Avaliação dos limiares de audibilidade das altas frequências em indivíduos entre 18 e 29 sem queixas otológicas. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2007;73(2):215-25.

109. Sahyeb DR, Filho OAC, Alvarenga KF. Audiometria de alta frequência: estudo com indivíduos audiológicamente normais. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003;69(1):93-9.
110. Sakamoto M, Kaga K, Kamio T. Extended high-frequency ototoxicity induced by the first administration of cisplatin. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122(6):828-33.
111. Sastry J, Kellie SJ. Severe neurotoxicity, ototoxicity and nephrotoxicity following high-dose cisplatin and amifostine. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;22:441-45.
112. Schmuziger N, Probst R, Smurzynski. Test-retest reliability of pure-tone thresholds from 0.5 to 16 kHz using sennheiser HAD 200 and etymotic research ER-2 earphones. *Ear Hear.* 2004;25(2):127-32.
113. Schultz C, Goffi-Gomes VS, Liberman PHP, Carvalho AL. Report on hearing loss in oncology. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(5):
114. Schweitzer VG. Ototoxicity of chemotherapy agents. *Otolaryngol Clin North Am.* 1993;26(5):759-89.
115. Sergi B, Fetoni AR, Ferraresi A, Troiani D, Azzena GB, Paludetti G, Maurizi M. The role of antioxidantes in protection from ototoxic drugs. *Acta Otolaryngol.* 2004;552:42-45.
116. Silva AM, Latorre MRDO, Cristofani LM, Filho VO. A prevalência de perdas auditivas em crianças e adolescentes com câncer. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2007;73(5):606-14.
117. Silva IMC, Feitosa MAG. Audiometria de alta frequência em adultos jovens e mais velhos quando a audiometria convencional é normal. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006;72(5):665-72.

118. Silvana G, Lins OG, Menezes PL. Neurofisiologia da audição (cap 6). In: Menezes PL, Neto SC, Motta MA. Biofísica da audição. São Paulo, Lovise. 2005:105-23.
119. Simon T, Hero B, Dupuis W, Selle B, Berthold F. The incidence of hearing after successful treatment of neuroblastoma. *Klin Pediatr.* 2002;214:145-48.
120. Skinner R, Pearson ADJ, Amineddine HA, Mathias DB, Craft AW. Ototoxicity of cisplatin in children and adolescents. *Br J Cancer.* 1990;61:927-31.
121. Skinner R. Best practice in assessing ototoxicity in children with cancer. *Eur J Cancer.* 2004;40:2352-54.
122. Skinner, R. Preventing platinum-induced ototoxicity in children – is there a potential role for sodium thiosulfate?. *J Pediatr Blood Cancer.* 2006;47:120-22.
123. Souza MCF, Holzheimer DC, Filho OF. Aparelhos auditivos (cap 35). In: Filho OL, Campos CAH. *Tratado de Otorrinolaringologia.* São Paulo, Rocca. 1994:950-70.
124. Spector AA, Popel AS, Eatock RA, Brownell W. Mechanosensitive channels in the lateral wall can enhance the cochlear outer hair cell frequency response. *Ann Biomed Eng.* 2005;37(8):991-1002.
125. Stavroulaki P, Apostolopoulos N, Segas J, Tsakanikos M, Adamopoulos G. Evoked otoacoustic emissions – an approach for monitoring cisplatin induced ototoxicity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001;59:47-57.
126. Stelmachowicz PG, Beauchaine KA, Kalberer A, Jestead W. Normative thresholds in the 8-to 20-kHz range as a function of age. *J Acous Soc Am.* 1989;86(4):1384-91.

127. Stelmachowicz PG, Pittman AL, Hoover BM, Lewis DE, Moeller MP. The importance of high-frequency audibility in the speech and language development of children with hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:556-62.
128. Stohr W, Langer T, Kremers A. Cisplatin-induced ototoxicity in osteosarcoma patients: a report from the late effects surveillance system. *Cancer Invest.* 2005;23:201-07.
129. Toral-Martinon R, Bialik OS, Corona MAC, Magana IM, Listopad SG, Zaslavsky MS. Distortion product otoacoustic emissions test is useful in children undergoing cisplatin treatment. *Arch Med Res.* 2003;34:205-208.
130. Toral-Martinon R, Collado-Corona MA, Mora-Magana I, Leal-Leal C, Gutierrez-Castrelon P, Gonzalez P. Evaluación de la ototoxicidad del cisplatino por el la area bajo la curva audiométrica em retinoblastoma. *Cirurgia y Cirurjanos.* 2006;74(2):79-82.
131. Truong MT, Winzelberg J, Chang KW. Recovery from cisplatin-induced ototoxicity: a case report and review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71:1631-38.
132. Valente M, Valente M, Goebel J. High-frequency thresholds: circumaural earphone versus insert earphone. *J Am Acad Audiol.* 1992;3(6):410-18.
133. Vallejo JC, Silva MN, Oliveira JAA, Carneiro JJ, Rocha LSO, Figueiredo JFC, Chiosi MFV. Detecção precoce de ototoxicidade usando emissões otoacústicas produtivas de distorção. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2001;67(6):845-51.
134. Van den Berg JH, Beijnen JH, Balm AJM, Schellens JHM. Future opportunities in preventing cisplatin induced ototoxicity. *Cancer Treat Rev.* 2006;32:390-97.

135. Van der Hulst RJ; Drechler WA, Urbanus NAM. High frequency audiometry in prospective clinical research of ototoxicity due to platinum derivatives. *Ann Otol Rhinol Laringol.* 1988;97:133-37.
136. Vaughan NE, Fausti SA, Chelius S, Phillips D, Helt W, Henry JA. An efficient test protocol for identification of a limited, sensitive frequency test range for early detection of ototoxicity. *J Rehabil Res Dev.* 2002;39(5):567-74.
137. Wagner W, Plinkert PK, The relationship between auditory threshold and evoked otoacoustic emissions. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1999;256:177-88.
138. Yantis P. Avaliação dos limiares auditivos (cap.7). In: Katz J. *Tratado de Audiologia Clínica.* São Paulo, Manole. 1999:97-109.
139. Yassuda CC, Righetti AEM, Cury MCL, Hyppolito MA, Oliveira JAA, Feres O. The role of hyperbaric oxygen therapy (hot) as an otoprotection agent against cisplatin ototoxicity. *Acta Cirúrgica Brasileira.* 2008;23(1):73-6.
140. Zeigelboim BS, Fukuda Y, Iório MCM. Audiometria de alta frequência. *Acta Awho.* 1996;15(3):155-58.
141. Zemlin WR. Audição (cap 6). In: Zemlin WR. *Princípios de Anatomia e Fisiologia em Fonoaudiologia.* Porto Alegre, Artmed. 2000:432-529.
142. Zuur CL, Simis YJW, Lansdaal PEM, Hart AA, Rasch CRN, Schornagel JH, Dreschler WA, Balm AJM. Risk factors of ototoxicity after cisplatin-based chemo-irradiation in patients with locally advanced head-and-neck cancer: a multivariate analysis. *J. Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;20(10):1-5.
143. Zuur CL, Simis YJW, Lansdaal PEM, Rasch CRN, Tange RA, Balm AJM, Dreschler WA. Audiometric patterns in ototoxicity of intra-arterial cisplatin chemoradiation in patients with locally advanced head and neck cancer. *Audiol Neurotol.* 2006;11:318-30.

ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS**A Audiometria de Altas Frequências Permite o Diagnóstico de Perdas Auditivas Assintomáticas em Pacientes Pediátricos Após Tratamento Antineoplásico com Cisplatina****Escosteguy, Juliana Ribas¹; Dall'igna, Celso²; Manica, Denise³; Cigana, Luciana Facchini⁴; Coradini, Patrícia⁵; Brunetto, André⁶; Gregianin, Lauro José⁷****Palavras-chave:** Perda auditiva, ototoxicidade, crianças, frequências ultra-altas

Trabalho realizado nos Serviços de Oncologia Pediátrica e Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

1. Fonoaudióloga do Sistema de Saúde Mãe de Deus.
2. Professor titular do Departamento de Otorrinolaringologia e Oftalmologia da UFRGS, chefe do Serviço de Otorrinolaringologia do HCPA.
3. Médica otorrinolaringologista do Serviço de Otorrinolaringologia do HCPA.
4. Fonoaudióloga do Serviço de Otorrinolaringologia do HCPA.
5. Fonoaudióloga.
6. Professor titular do Departamento de Pediatria da UFRGS, chefe do Serviço de Oncologia Pediátrica do HCPA.
7. Professor do Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e Adolescente da UFRGS.

Correspondência do autor: Dr. Lauro José Gregianin.

Rua Ramiro Barcelos 2350, 3º leste, Porto Alegre, RS

90035-091

Brasil.Email: lgregianin@hcpa.ufrgs.br

RESUMO

Introdução: A cisplatina pode causar danos permanentes à cóclea, inicialmente pelas células ciliadas externas da espira basal, apresentando como conseqüências alterações da seletividade frequencial da cóclea e perda auditiva neurossensorial irreversível. A audiometria de altas frequências, por avaliar frequências auditivas acima de 8.000 Hz, tem sido considerada como método eficaz para monitoramento e diagnóstico precoce da ototoxicidade em indivíduos expostos à cisplatina. O objetivo deste trabalho foi avaliar a audição de pacientes pediátricos que receberam cisplatina utilizando a audiometria de altas frequências e comparar com os resultados da audiometria tonal limiar e emissões otoacústicas por produto de distorção.

Pacientes e métodos: Pacientes do Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que receberam quimioterapia com cisplatina entre 1991 e 2008, foram incluídos nas análises.

Resultados: Quarenta e dois pacientes foram avaliados. A mediana de idade à avaliação foi 14.5 anos (4 a 37 anos). Foi detectada alteração auditiva nas frequências convencionais em 24 pacientes (57%), alterações nas emissões otoacústicas em 27 (64%) pacientes e, quando submetidos à audiometria de altas frequências esta anormalidade foi observada em 36 indivíduos (86%).

Conclusão: Os resultados sugerem que a audiometria de altas frequências é mais efetiva do que a audiometria tonal limiar e as emissões otoacústicas por produto de distorção para detectar alterações auditivas, podendo ser um exame útil na prática clínica para monitoramento e diagnóstico precoce em pacientes tratados com cisplatina.

1. INTRODUÇÃO

A cisplatina (Cis-diamminedichloroplatinum II) é uma droga quimioterápica potente e eficaz no tratamento de vários tipos de câncer em adultos e em crianças¹⁻³. Sua toxicidade inclui náusea intensa e vômitos, nefrotoxicidade, neurotoxicidade, mielossupressão e ototoxicidade³⁻⁵. A administração da cisplatina pode lesar permanentemente o sistema auditivo causando perda auditiva de caráter irreversível⁵⁻⁷.

A ototoxicidade representa uma limitação na utilização da cisplatina e suas principais manifestações incluem perda auditiva neurossensorial bilateral irreversível, zumbido e alterações vestibulares⁸⁻¹⁰.

O grau da perda auditiva está relacionado à dose total da droga, porém, pacientes com idade abaixo de cinco anos, comprometimento prévio da função renal, exposição a outras drogas ototóxicas, radioterapia craniana e suscetibilidade individual são considerados riscos adicionais^{1, 2, 8, 9}.

A perda auditiva tem início nas altas frequências da audição e pode progredir para as frequências necessárias ao reconhecimento de fala, o que gera impacto importante na comunicação^{8, 9, 10}. Na infância, independente do seu grau, perdas auditivas podem colocar em risco a aquisição de fala e de linguagem, bem como afetar o desenvolvimento cognitivo e da aprendizagem, resultando em dificuldades educacionais, sociais e comportamentais significativas^{10, 12, 13}. Considerando que em crianças a ocorrência da ototoxicidade da cisplatina é maior do que em adultos, podendo incidir em 26% a 100% dos pacientes expostos à droga^{3, 10, 11}, torna-se necessário monitorar a audição desses pacientes^{14, 15}.

Nosso grupo¹⁶ previamente publicou um trabalho no qual avaliou pacientes tratados com cisplatina e submetidos à audiometria tonal limiar (PTA, até 8.000 Hz) e observou uma perda auditiva neurossensorial simétrica em pelo menos 52% destes pacientes, corroborando com outros estudos^{11, 17, 18}. Este percentual aumentou para 71% quando aplicadas emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPDs), sugerindo-se então que, as EOAPDs podem ser consideradas mais efetivas na detecção precoce de perda auditiva, com a vantagem adicional de não requerer a cooperação do paciente. Essa metodologia, entretanto, não permite estabelecer limiares auditivos.

A audiometria de altas frequências (AAF) pode mensurar frequências de 9.000 Hz até 20.000 Hz, sendo um excelente método para avaliar a porção basal da cóclea, região na qual estas frequências são codificadas e onde inicia o dano auditivo causado pela cisplatina^{1, 19-21}. A detecção precoce das alterações auditivas em pacientes pediátricos assintomáticos é de crucial importância para monitorar e, se necessário, indicar tratamento fonoaudiológico para minimizar os danos causados pela cisplatina.

2. PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

Estudo do tipo transversal, amostra por conveniência, no qual foram incluídos crianças e adolescentes com idade entre 4 e 18 anos e adultos jovens sobreviventes de tratamento para tumores sólidos malignos receberam quimioterapia com cisplatina no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), entre 1991 e 2008. Os pacientes foram chamados e submetidos à avaliação audiológica através da ATL, AAF e EOAPDs. Dados demográficos bem como informações sobre a dose total de cisplatina, idade dos pacientes, uso de carboplatina e exposição à radioterapia cranial foram coletados. O Termo de consentimento Livre e Esclarecido foi obtido de todos os pacientes e/ou responsáveis e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA.

Coleta de Dados

Uma avaliação otorrinolaringológica foi realizada em todos os pacientes, antes das avaliações audiológicas, para descartar alterações de orelha média. Todos esses procedimentos foram realizados no Serviço de Otorrinolaringologia do HCPA e incluíram timpanometria, EOAPDs, ATL de 250 Hz a 8.000 Hz e AAF de 9.000 Hz a 16.000 Hz. Todos os 42 pacientes foram avaliados pela mesma pesquisadora e os dados foram coletados entre dezembro de 2007 e dezembro de 2008, no momento em que esses pacientes retornavam ao Serviço de Oncologia Pediátrica para revisão.

A timpanometria foi realizada para excluir pacientes com alterações de orelha média, sendo que todos deveriam apresentar curvas timpanométricas tipo A, segundo a classificação de Jerger, que indica funcionamento normal de orelha média, em ambas as

orelhas²². O imitanciômetro utilizado foi o Interacoustics AZ26. As EOAPDs foram obtidas através do programa ILO 292 e seu registro foi obtido nas frequências de 1.000, 2.000, 3.000, 4.000 e 6000 Hz, em cada orelha separadamente. As emissões otoacústicas eram consideradas presentes quando a relação sinal/ruído variou de 0 dB a no máximo 10 dB e quando a resposta obtida ao DP-gram foi igual ou superior a 3 dB em relação ao ruído de fundo. Para ATL (250 a 8.000 Hz) e AAF (9.000 a 16.000 Hz) foram realizadas utilizando o audiometro da marca Siemens, modelo Unity PC, equipado com fones HDA 200, para cada orelha. O critério de normalidade utilizado foi limiares auditivos menores ou iguais a 25 dB NA (decibel nível de audição) em todas as frequências avaliadas, de acordo com a classificação proposta por Silman e Silvermann²³ para ATL e, de acordo com os achados de normalidade dos estudos de Pedalini *et al*²⁴, Sahyeb *et al*²⁵ and Carvallo *et al*²⁶ para AAF, estudos os quais também utilizaram audiômetros calibrados em dB NA (decibel nível de audição).

Análise Estatística

O banco de dados desta pesquisa foi analisado através do programa SPSS na versão 13.0. Foram utilizados testes não-paramétricos, pois a variável limiar auditivo não apresentou distribuição normal devido à dispersão dos dados e à falta de simetria da distribuição. O nível de significância escolhido foi o de $\alpha < 0,05$.

Para comparação entre as orelhas direita e esquerda foi utilizado o teste de Wilcoxon e entre gênero masculino e feminino foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Na análise da variação dos limiares auditivos ao longo das frequências (250 Hz a 16.000 Hz), verificando se houve diferença estatisticamente significativa entre estas, foi utilizada o teste de Friedmann e, para verificar entre quais frequências houve diferença estatisticamente significativa foi utilizado o teste de Wilcoxon. Na comparação das

alterações auditivas encontradas nas frequências convencionais (≤ 8.000 Hz) e nas altas frequências (> 8.000 Hz) foi utilizado o teste Qui-quadrado de McNemar e, teste Q de Cochran's foi utilizado para comparar as alterações auditivas entre as 3 avaliações. A relação entre dose total de cisplatina e alteração auditiva foi calculada através da análise de variância (ANOVA) e, a relação entre idade abaixo e acima de 5 anos, uso de carboplatina, exposição à radioterapia cranial e alteração auditiva foi calculada através do teste Qui-quadrado de Pearson.

3. RESULTADOS

Quarenta e dois pacientes foram incluídos no estudo. Os dados demográficos estão demonstrados na **Tabela 1**. A mediana da idade no momento da avaliação foi de 14,5 anos (4 a 37 anos), 23 (55%) pacientes eram do sexo masculino e o diagnóstico mais prevalente entre os pacientes foi osteossarcoma (45%). A média da dose total de cisplatina recebida por cada indivíduo foi de 494,3 mg/m², variando de 240 até 720 mg/m². A mediana do tempo entre o final do tratamento e a avaliação realizada nesse estudo variou de 3 meses a 17 anos (mediana de 3 anos).

Os limiares auditivos para as orelhas direita e esquerda, com seus valores de mediana, e a porcentagem de pacientes com alteração auditiva de acordo com as frequências de 250 a 16.000 Hz estão demonstrados na **Tabela 2**. Não houve diferença estatisticamente significativa entre ambos os gêneros e entre ambas as orelhas, em nenhuma das frequências estudadas. Adicionalmente, o **Gráfico 1** mostra a variação dos limiares auditivos ao longo de todas as frequências avaliadas. Observou-se um aumento do percentual de alteração auditiva de acordo com o aumento da frequência.

Seis pacientes (14%) apresentaram resultados normais nas 3 avaliações realizadas. A ATL sozinha foi capaz de detectar alteração auditiva em 24 pacientes (57%) e as EOAPDs em 27 pacientes (64%). O número de pacientes com resultados alterados aumentou para 36 (86%) quando a AAF foi aplicada. Foi encontrada diferença significativa entre os resultados da AAF e da ATL, bem como entre AAF e EOAPDs. O teste Kappa detectou boa concordância (78.6%) entre ATL e EOAPDs - $K = 0,553$; $p < 0,001$. Enquanto 38 pacientes apresentaram resultados similares, ou seja, ATL e EOAPDs normais ou ATL e EOAPDs alteradas, apenas 6 mostraram discordância, ou

seja, 5 apresentavam ATL normal e EOAPDs alteradas e 1 apresentava ATL alterada e EOAPDs normal.

Observou-se uma tendência em ocorrer maior dano auditivo com o aumento da dose cumulativa de cisplatina. A média da dose de cisplatina administrada nos 6 pacientes com audição normal foi 440 mg/m^2 , enquanto que naqueles pacientes com alteração auditiva somente em altas frequências foi de 456 mg/m^2 e com alteração auditiva nas frequências convencionais foi de 526 mg/m^2 ($p = 0,046$) (**Gráfico 2**). Não observamos diferença estatística significativa no dano auditivo entre o grupo de crianças com idade menor (10 pacientes) e maior (32 pacientes) de 5 anos ($p=0,287$). O uso de carboplatina e a exposição à radioterapia craniana também não influenciaram no aparecimento de alterações auditivas ($p = 0,394$ e $0,266$, respectivamente) (**Tabela 3**).

4. DISCUSSÃO

O uso do quimioterápico cisplatina pode lesar permanentemente o sistema auditivo diretamente no órgão de corti da cóclea, causando perda auditiva bilateral irreversível⁵⁻⁷. O decréscimo na audição ocorre primeiro em altas frequências podendo progredir para as frequências convencionais com as doses cumulativas da droga. A ototoxicidade da cisplatina é mais frequente em crianças do que em adultos e pode influenciar a aquisição da linguagem, bem como o desenvolvimento cognitivo e da aprendizagem^{10, 12, 13}.

As altas frequências da audição (codificadas na base da cóclea), apesar de não serem significativas para o reconhecimento de fala, não são devidamente avaliadas e monitoradas através da audiometria convencional e das emissões otoacústicas, que analisam uma faixa restrita de frequências (até 8.000 Hz), enquanto que a capacidade auditiva da orelha humana atinge 20.000 Hz. A AAF é um exame capaz de avaliar este segmento coclear e de monitorar a ototoxicidade induzida pela cisplatina. Entretanto, poucos autores incluíram a população pediátrica em suas amostras^{8, 27-29}, sendo que estudos tem sugerido que até mesmo perdas auditivas leves podem comprometer as habilidades de comunicação, performance escolar e o comportamento psicossocial das crianças¹³.

Quando comparamos alterações auditivas nas frequências convencionais (\leq 8.000 Hz) com as frequências altas ($>$ 8.000 Hz), nosso estudo revelou que a maior parte do dano auditivo foi detectado através da AAF, sugerindo que esta pode ser útil na prática clínica para monitorar casos ainda assintomáticos antes que sejam detectados pela avaliação convencional. Estes resultados são similares aos encontrados por outros pesquisadores^{8, 27, 28, 30}. Entretanto, sua utilização é limitada, pois os parâmetros de

normalidade dos limiares auditivos por esta técnica ainda não estão padronizados, bem como os tipos de calibração dos equipamentos utilizados, que podem ser em dB NPS – decibel nível de pressão sonora ou dB NA, o que pode dificultar a comparação entre os estudos^{24-26, 31}.

Em dB NA, encontra-se limiares auditivos melhores do que em dB NPS, pois o ouvido humano necessita de maior energia sonora para detectar sons de altas frequências e os equipamentos em dB NA tiveram uma correção na intensidade dos sons de teste como os audiômetros convencionais^{24-26, 32}. Em nosso estudo utilizamos um equipamento calibrado em dB NA assim como os estudos de Jacob *et al*³³ e outros autores^{34, 35}, realizados com população pediátrica e como os estudos de Ress *et al*³⁶ e Rademaker-Lakay *et al*³⁷ realizados com população adulta.

Não foram encontradas diferenças estatísticas do limiar auditivo entre os gêneros masculino e feminino, corroborando com os estudos de Sahyeb *et al*²⁵ and Sá *et al*³². Também não foram encontradas diferenças estatísticas entre as orelhas direita e esquerda em toda a faixa de frequência testada (250 Hz a 16.000 Hz), como previamente relatado^{25, 32, 38} sendo possível utilizarmos a mediana das orelhas em cada frequência para o restante das análises. Almeida *et al*³⁴ encontraram em seu estudo diferença significativa para as orelhas direita e esquerda em 50% das quatorze frequências analisadas.

Altas doses cumulativas de cisplatina são associadas com um aumento na severidade do grau da perda auditiva^{16, 19, 29, 35}. Os pacientes que receberam as maiores doses cumulativas de cisplatina em nosso estudo mostraram um dano auditivo maior, atingindo as frequências convencionais da audição. A ototoxicidade da cisplatina pode

ser agravada através da exposição a outros fatores risco como idade abaixo de 5 anos, exposição à radioterapia craniana e uso de outras drogas ototóxicas como carboplatina e antibióticos aminoglicosídeos ^{3, 15}. A análise do uso de aminoglicosídeos não foi incluída neste estudo devido à dificuldade para obtenção desse dado nos registros dos pacientes. Não encontramos diferença significativa entre as alterações auditivas encontradas nas crianças com idade maior (10 pacientes) e menor (32 pacientes) de 5 anos (idade ao tratamento), no uso de carboplatina e na exposição à radioterapia craniana. O pequeno número de pacientes foi uma limitação para interpretar a influência destes fatores de risco. Curiosamente, todos os pacientes que receberam radioterapia craniana (21,4%) e todas as crianças com idade abaixo de 5 anos (23,8%) apresentaram alterações auditivas, enquanto que todos os indivíduos com audição normal tinham idade acima de 5 anos e não haviam sido expostos a radioterapia, porém, estes dados não foram estatisticamente significativos. Pacientes com carcinoma nasofaríngeo são suscetíveis à combinação de cisplatina com radioterapia e doses superiores a 48 Gy podem estar associadas a um aumento na severidade da perda auditiva nesses pacientes ³⁹. Perda auditiva neurosensorial em altas frequências foi observada em pacientes com câncer de cabeça e pescoço que receberam doses de cisplatina de 100mg/m² comcomitante a radioterapia cranial de 10Gy ⁴⁰.

Observamos um aumento progressivo dos limiares auditivos ao longo de todas as frequências avaliadas, tal como os estudos de Knight *et al* ⁸ e outros autores ^{30, 35}, o que demonstra um acometimento maior das altas frequências nestes indivíduos expostos a ototoxicidade da cisplatina. Garcia *et al* ²⁷ observaram este aumento progressivo a partir de 9.000 Hz e Almeida *et al* ³⁴ encontraram alterações auditivas a partir de 6.000 Hz e 8.000 Hz em cinco dos oito pacientes avaliados, sugerindo que a audiometria

convencional seria suficiente para diagnosticar o envolvimento das altas frequências nestes casos.

As emissões otoacústicas tem sido descritas como um método mais efetivo do que a PTA para detectar alterações auditivas em pacientes que receberam cisplatina, especialmente em crianças com idade abaixo de 3 anos e pacientes não cooperativos^{8, 16, 41}. Em nosso estudo, as EOAPDs detectaram mais pacientes (64%) com alterações auditivas do que a ATL (57%), porém, foi a AAF que identificou o maior número de pacientes (86%) com estas alterações. Outros pesquisadores^{8, 27, 33} também observaram melhor desempenho da AAF em detectar danos auditivos causados pela cisplatina. Dhooge *et al*³⁵ apesar de haver encontrado resultados melhores com a AAF, ainda sugere que as EOAPDs são mais adequadas para o monitoramento auditivo por ser mais rápida, não invasiva e objetiva pois não depende da resposta do paciente.

Acreditamos que a AAF deva ser incorporada ao protocolo de avaliação em pacientes pediátricos, capazes de cooperar, que recebem tratamento com cisplatina. A detecção precoce do dano auditivo permite a prevenção de uma maior deterioração do órgão auditivo. Uma variedade de agentes otoprotetores tem sido testada com sucesso em modelos animais, entretanto há a necessidade de outros estudos mais consistentes. Alguns ensaios clínicos estão em andamento para investigar a segurança e a eficácia destes otoprotetores para minimizar os efeitos ototóxicos da cisplatina⁴².

5. CONCLUSÃO

Através dos resultados de nosso estudo podemos sugerir que a AAF é mais eficaz na detecção de alterações auditivas do que a ATL e as emissões otoacústicas, em pacientes pediátricos que recebem quimioterapia com cisplatina, principalmente naqueles em período de desenvolvimento cognitivo e de aprendizagem e, que maiores doses de cisplatina causam maior dano auditivo. Assim sendo, a AAF pode ser um exame útil e complementar na rotina clínica para monitoramento auditivo e detecção precoce do dano auditivo nesses pacientes, especialmente considerando a sua habilidade em mensurar as altas frequências da audição localizadas na espira basal da cóclea e a sua capacidade de estabelecer limiares auditivos. Nessas situações, os pacientes e familiares poderão ser informados do risco da ototoxicidade, permitindo uma intervenção terapêutica e até mesmo indicação para utilização de aparelhos auditivos, ou outras medidas de suporte antes que os sintomas apareçam.

TABELAS

Tabela 1 – Características dos 42 pacientes

Idade em anos, mediana (mín / max)	
ao diagnóstico	10,0 (0,4/22)
à avaliação	14,5 (4/38)
1. Gênero, n (%)	
masculino	23 (55)
feminino	19 (45)
Diagnóstico, n (%)	
osteossarcoma	19 (45)
tumor de sistema nervoso central	9 (21)
tumor hepático	4 (10)
tumor de células germinativas gonadais	3 (7)
carcinoma de adrenal	2 (5)
tumor pancreático	1 (2)
carcinoma de nasofaringe	1 (2)
adenocarcinoma de células claras do colo do útero	1 (2)
Dose Total de cisplatina (média ± DP)	494.3 ± 100.0

Tabela 2 – Mediana dos limiares auditivos em ambas as orelhas (dB NA) e número de pacientes com alterações auditivas de 250 Hz a 16.000 Hz.

Frequencia (Hz)	Limiares auditivas em ambas as orelhas		Pacientes com alterações auditivas	
	Mediana	p*	N	%
250	7.50	0.817	1	2.4
500	7.50	0.528	2	4.8
1.000	5.00	0.191	2	4.8
2.000	8.75	0.739	7	16.7
3.000	10.00	0.991	12	28.6
4.000	15.00	0.066	13	31
6.000	23.75	0.203	20	47.6
8.000	36.25	0.993	24	57.1
9.000	45.00	0.781	27	64.3
10.000	47.50	0.074	27	64.3
11.200	53.75	0.278	32	76.2
12.500	58.75	0.877	33	78.6
14.000	58.75	0.664	34	81
16.000	50.00	0.542	34	81

Legenda: Hz Hertz, dBNA decibel nível de audição

* Teste de Wilcoxon

Tabela 3 – Fatores de risco (idade dos pacientes, diferentes tratamentos) e alteração auditiva.

N. pacientes	Audição normal	AAF alterada	AAF e ATL	Total	P
		ATL normal	alteradas		
	6	12	24	42	
Dose cumulativa de cisplatina, média (em mg/m ² , ± DP)	440 (± 98)	456 (± 99)	526 (± 97)	-	0.046*
Quimioterapia					
- cisplatina + carboplatina	1	2	1	4	0.394**
- somente cisplatina	5	10	23	38	
Radioterapia cranial					
- Sim	0	2	7	9	0.266**
- Não	6	10	17	33	
Idade:					
< 5 anos	0	4	6	10	0.287**
> 5 anos	6	8	18	32	

Legenda: ATL audiometria tonal limiar, AAF audiometria de altas frequências, DP desvio padrão.

*Teste ANOVA

**Teste Qui-quadrado de Pearson

GRÁFICOS

Gráfico 1 – Variação dos limiares auditivos de acordo com a frequência

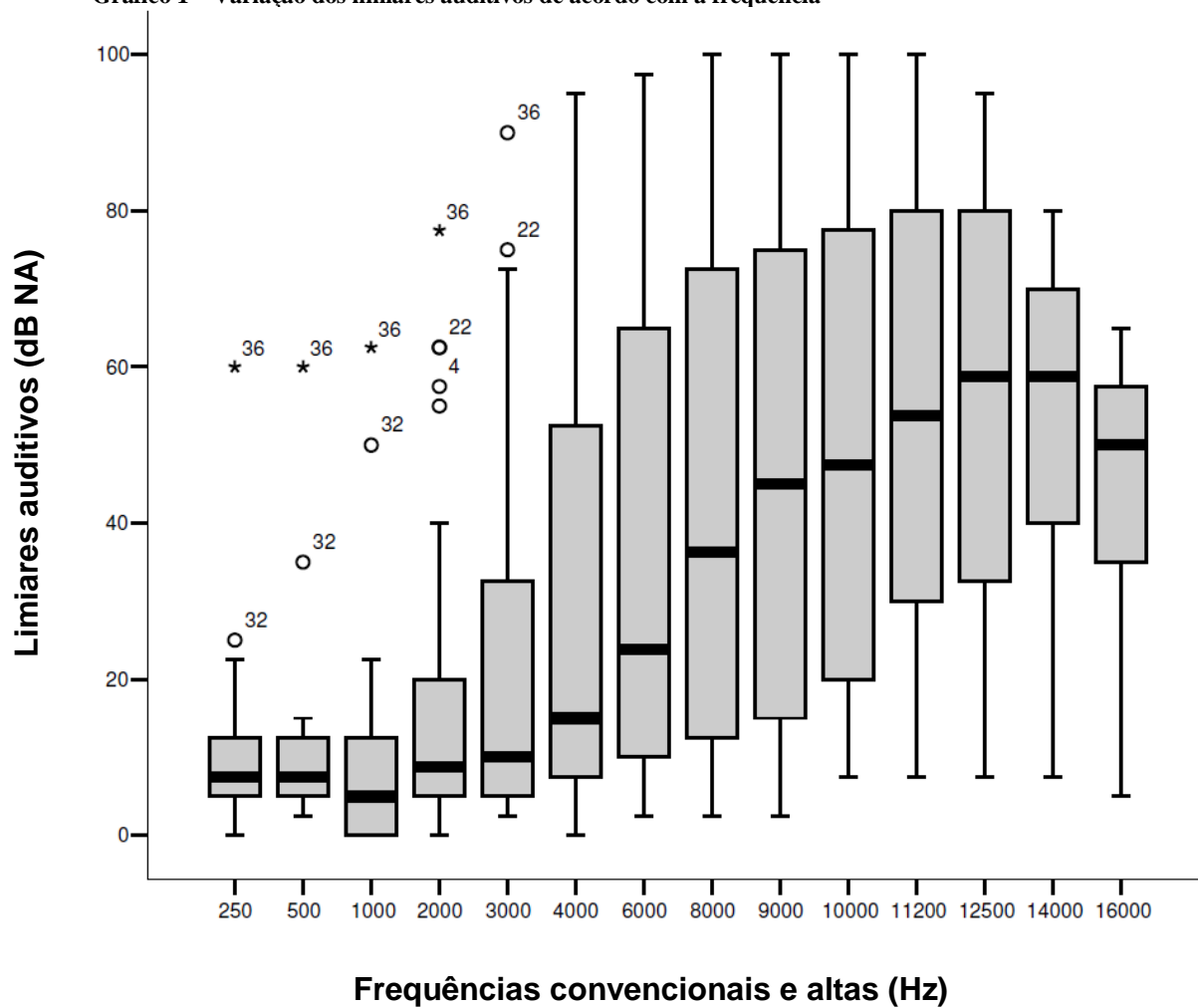
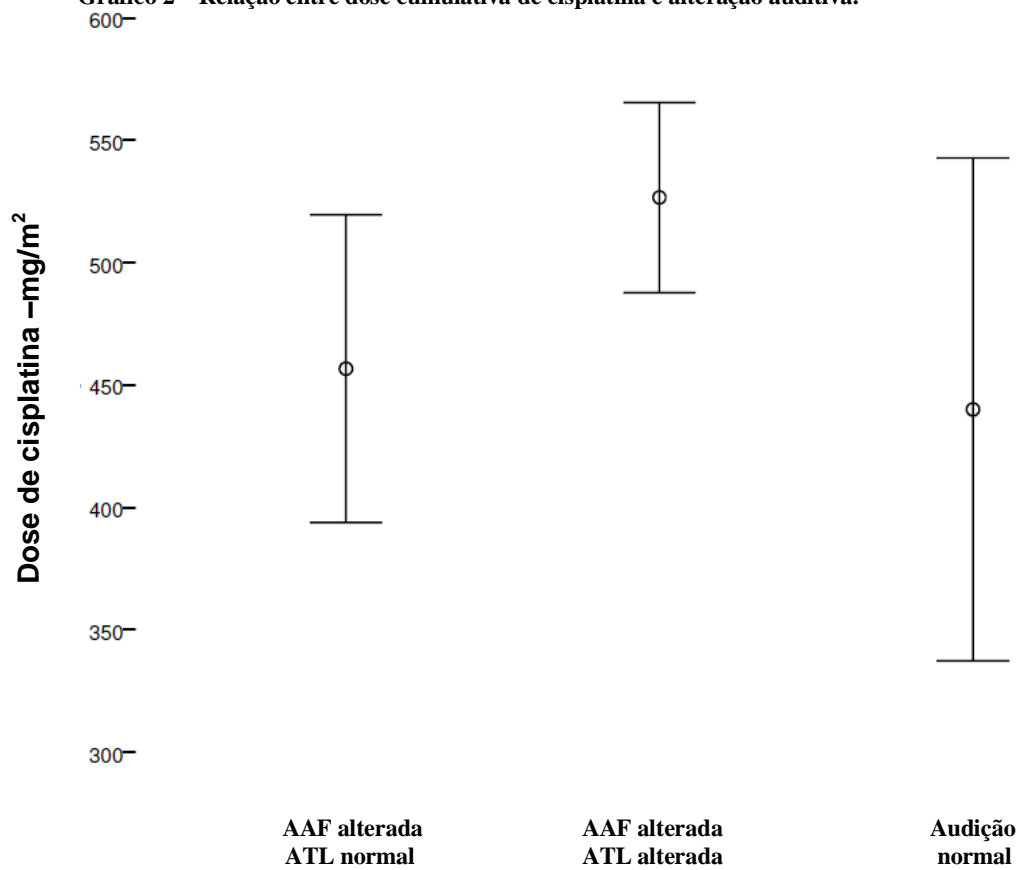


Gráfico 2 – Relação entre dose cumulativa de cisplatina e alteração auditiva.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rybak LP, Whitworth CA, Mukherjea D, Ramkumar V. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and Prevention. *Hear Res.* 2007;226:157-67
2. Lanvers-Kaminsky C, Krefeldt B, Dinnensen AC, Deuster D, et al. Continuous or Repeated Prolonged Cisplatin Infusions in Children: A Prospective Study on Ototoxicity, Platinum Concentrations and Standard Serum Parameters. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47:183-93.
3. Schweitzer VG. Ototoxicity of chemotherapy agents. *Otolaryngol Clin North Am.* 1993;26(5):759-89.
4. Hellberg V, Walin SE, Hernlund E, Jerremalm E, et al. Cisplatin and oxaliplatin toxicity: importance of cochlear kinetics as a determinant for ototoxicity. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101:37-47.
5. Fausti SA, Wilmington DJ, Helt PV, Helt HW, et al. Hearing health and care: the need for improved hearing loss prevention and hearing conservation practices. *J Rehabil Res Dev.* 2005;42(4): 45-62.
6. Jacob LCB, Aguiar FP, Tomiasi AA, Tschoeke SN, et al. Auditory monitoring in ototoxicity. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72(6)836-44.
7. Gordon JS, Phillips DS, Helt WJ, Konrad-Martin D, et al. Evaluation of insert earphones for high-frequency bedside ototoxicity monitoring. *J Rehabil Res Dev.* 2005;42(3):353-62.
8. Knight KR, Kraemer DF, Winter C, Neuwelt EA. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *J Clin Oncol.* 2007;25(10):1190-95.

9. Skinner, R. Preventing platinum-induced ototoxicity in children – is there a potential role for sodium thiosulfate?. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:120-22.
10. Knight KRG, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8588-96.
11. Pasic TR, Dobie RA. Cis-platinun ototoxicity in children. *Laryngoscope*. 1991;101:985-91.
12. Skinner R. Best practice in assessing ototoxicity in children with cancer. *Eur J Cancer*. 2004;40:2352-54.
13. Stelmachowicz PG, Pittman AL, Hoover BM, Lewis DE, et al. The importance of high-frequency audibility in the speech and language development of children with hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:556-62.
14. Konrad-Martin D, Helt WJ, Reavis WM, Gordon JS, et al. Ototoxicity : early detection and monitoring. *The Asha Leader – American Speech-Language-Hearing Association*. 2005;10(7):11-14
15. Bellman SC. Monitoring chemotherapy-induced hearing loss in children. *Eur J Cancer*. 1996;32A(7):1185-88.
16. Coradini PP, Cigana L, Selistre SG, Rosito LS, et al. Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29:355-66.
17. Li Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. *Eur J Cancer*. 2004;40(16):2445-51.
18. Skinner R, Pearson ADJ, Amineddine HA, Mathias DB, et al. Ototoxicity of cisplatin in children and adolescents. *Br J. Cancer*. 1990;61:927-31.

19. Arora S, Thakur JS, Azad RK, Mohindroo NK, et al. Cisplatin-based chemotherapy: add high-frequency audiometry in the regimen. *Indian J Cancer*. 2009;46(4):311-17.
20. Bosch ME, Sanchez AJR, Rojas FS, Ojeda FB. Analytical methodologies for the determination of cisplatin. *J Pharm Biomed Anal*. 2008;47:451-59.
21. Previati M, Lanzoni I, Astolfi L, Fagioli F, et al. Cisplatin cytotoxicity in organ of corti-derived immortalized cells. *J Cell Biochem*. 2007;101:1185-97.
22. Hall III JW, Chandler D. Timpanometria na audiologia clínica (cap.20). In: Katz J. *Tratado de Audiologia Clínica*. São Paulo, Manole. 1999:281-297.
23. Russo ICP, Santos TMM. Interpretação dos resultados da avaliação audiológica (cap 9). In: Russo ICP, Santos TMM. *A Prática da Audiologia Clínica*. São Paulo, Cortez.1993:191-212.
24. Pedalini MEB, Sanchez TG, D'Antonio A, D'Antonio W, et al. Média dos limiares tonais na audiometria de alta frequência em indivíduos normais de 4 a 60 anos. *Pro Fono*. 2000;12(2):17-20.
25. Sahyeb DR, Filho OAC, Alvarenga KF. Audiometria de alta frequência: estudo com indivíduos audiologicamente normais. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2003;69(1):93-9.
26. Carvallo RMM, Koga MC, Ishida IM. Limiares auditivos para altas frequências em adultos sem queixa auditiva. *ACTA ORL/Técnicas em Otorrinolaringologia*. 2007;25(1):62-6.
27. Garcia AP, Iório MCM, Petrilli AS. Monitoramento da audição de pacientes expostos à cisplatina. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2003;69(2):215-21.
28. Park KR. The utility of reflex thresholds and other conventional audiologic tests for monitoring cisplatin ototoxicity in the pediatric population. *Ear Hear*. 1996;17(2):107-15.

29. Van der Hulst RJ, Drechler WA, Urbanus NAM. High frequency audiometry in prospective clinical research of ototoxicity due to platinum derivatives. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1988;97:133-37.
30. Dishtchekenian A, Iório MCM, Petrilli AS, Paiva ER, et al. Audiological follow up in patients with osteosarcoma who had chemotherapy using cisplatin. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2000;66(6):580-90.
31. Stelmachowicz PG, Beauchaine KA, Kalberer A, Jestead W, et al. Normative thresholds in the 8-to 20-kHz range as a function of age. *J Acoust Soc Am.* 1989;86(4):1384-91.
32. Sá LCB, Lima MAMT, Tomita S, Frota SMMC, et al. Avaliação dos limiares de audibilidade das altas frequências em indivíduos entre 18 e 29 sem queixas otológicas. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2007;73(2):215-25.
33. Jacob LCB, Stumpf CC, Bitencourt RF, Marques JM, et al. Avaliação audiológica em indivíduos com neoplasia expostos a agentes quimioterápicos. *Fono Atual.* 2005;31(8):12-25.
34. Almeida EOC, Umeoka WG, Viera RC, Moraes EF, et al. High frequency audiometric study in cancer-cured patients treated with cisplatin. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008;74(3):382-90.
35. Dhooge I, Dhooge C, Geukens S, Clerck B, et al. Distortion product otoacoustic emissions: an objective technique for the screening of hearing loss in children treated with platinum derivatives. *Int J Audiol.* 2006;45(6):337-43.
36. Ress BD, Sridhar KS, Balkany TJ, Waxman GM, et al. Effects of cis-platinum chemotherapy on otoacoustic emissions: the development of an objective screening protocol. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;121(6):693-701.

37. Rademaker-Lakhai JM, Crul M, Zuur L, Baas P, et al. Relationship between cisplatin administration and the development of ototoxicity. *J Clin Oncol.* 2006;26(6):918-24.
38. Frank T. High-frequency (8 to 16 kHz) reference thresholds and intrasubject threshold variability relative to ototoxicity criteria using a sennheiser HAD 200 earphone. *Ear Hear.* 2001;22(2):161-68.
39. Chen SH, Liang DC, Lin HC. Auditory and visual toxicity during deferoxamine therapy in transfusion-dependent patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27(12):651-3.
40. Hitchcock YJ, Tward JD, Szabo A. Relative contributions of radiation and cisplatin-based chemotherapy to sensorineural hearing loss in head-and-neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(3):779-88.
41. Stavroulaki P, Apostolopoulos N, Segas J, Tsakanikos M, et al. Evoked otoacoustic emissions – an approach for monitoring cisplatin induced ototoxicity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001;59:47-57.
42. Rybak LP, Mukherjea D, Jajoo S. Cisplatin Ototoxicity and protection: clinical and experimental studies. *Tohoku J Exp Med.* 2009;219(3):177-86.

ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS**The use of High-Frequency Audiometry in Pediatric Patients after Cisplatin based Chemotherapy Increases the Diagnosis of Asymptomatic Hearing Loss and May Prevent Hearing Impairment.**

Authors : Escosteguy, Juliana Ribas¹; Dall'Igna, Celso²; Manica, Denise²; Cigana, Luciana Facchini²; Coradini, Patrícia³; Brunetto, André³; Gregianin, Lauro José³

Key-words: hearing loss, ototoxicity, ultra-high frequencies, audiometry

Affiliations

1. Audiology Department, Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, Brazil.
2. Otorhinolaryngology and Ophthalmology Department, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal de Rio Grande do Sul, Brazil.
3. Pediatric Oncology Department, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal de Rio Grande do Sul, Brazil.

Corresponding author:

Dr Lauro Jose Gregianin, MD, PhD.

Rua Ramiro Barcelos 2350, 3 leste,

Porto Alegre,

RS 90035-091

Brazil.

Email: lgregianin@hcpa.ufrgs.br

Conflicts of interest:

Authors declare no conflicts of interest. No writing assistance was used.

ABSTRACT

Introduction: Cisplatin may cause permanent cochlear damage by changing cochlear frequency selectivity and can lead to irreversible sensorineural hearing loss. High-frequency audiometry is able to assess hearing frequencies above 8,000 Hertz (Hz); hence, it has been considered a high-quality method to monitor and diagnose early and asymptomatic signs of ototoxicity in patients receiving cisplatin. The aim was to evaluate hearing losses induced by cisplatin in pediatric patients through high-frequency audiometry and compare the diagnostic efficacy to standard pure-tone audiometry and distortion-product otoacoustic emissions.

Patients and methods: Patients who had received cisplatin chemotherapy between 1991 and 2008 at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Pediatric Unit, Brazil, were included in the analysis.

Results: Forty-two patients were evaluated. The median age at study assessment was 14.5 years (range 4 to 37 years). Hearing loss was detected in 24 patients (57%) at conventional frequencies. Alterations of distortion-product otoacoustic emissions were found in 64% of evaluated patients and hearing loss was observed in 36 patients (86%) when high-frequency test was added. The mean cisplatin dose was significantly higher ($p=0,046$) for patients with hearing impairment at conventional frequencies.

Conclusion: The results suggest that high-frequency audiometry is more effective than pure-tone audiometry and distortion-product otoacoustic emissions in detecting hearing loss, particularly at higher frequencies. It may be a useful tool the clinic for early diagnosis and monitoring of patients treated with ototoxic drugs to prevent further deterioration of hearing function.

1. INTRODUCTION

Cisplatin (Cis-diamminedichloroplatinum II) is a potent and efficient chemotherapy agent used in the treatment of several adult and childhood cancers¹⁻³. Main toxicities include severe nausea and vomiting, myelosuppression, neuro and ototoxicity³⁻⁵. The use of cisplatin can permanently damage the hearing system causing irreversible hearing loss⁵⁻⁷. Ototoxicity is a limitation to the use of cisplatin and the main manifestations are bilateral sensorineural hearing loss, tinnitus and vestibular alterations⁸⁻¹⁰.

The severity of hearing loss is related to the total cumulative dose of the drug, but other risk factors including age at time of administration less than 5 years, impaired kidney function, use of other ototoxic drugs, cranial radiotherapy and individual susceptibility have been described^{1, 2, 8, 9}. Cisplatin ototoxicity is more frequent in children than in adults with prevalence ranging from 26% to 100%^{3, 10, 11}. Hearing loss starts at high frequencies and can be progressive, affecting frequencies needed to understand speech^{8, 9, 10}. Childhood hearing loss can influence language acquisition as well as cognitive development and learning, thus resulting in important educational, social, and behavioral difficulties^{10, 12, 13}. Therefore, the hearing acuity of this group of patients needs to be carefully monitored to prevent further deterioration of hearing function^{14, 15}.

Our group¹⁶ previously reported symmetric sensorineural hearing loss in at least 52% of the patients treated with cisplatin when evaluated by standard pure-tone audiometry (PTA, frequencies up to 8,000 Hz) and this is consistent with other published series^{11, 17, 18}. The rate of hearing loss increased to 71% when assessed by

distortion-product otoacoustic emissions (DPOAEs). Our study suggests that DPOAEs are more effective in detecting early hearing loss with the advantage of not requiring patient cooperation; however, this methodology is unable to determine hearing thresholds and is better used in addition to pure-tone audiometry.

High-frequency audiometry (HFA) can evaluate frequencies between 9,000 Hz and 20,000 Hz and is a high-quality test to assess the basal turn where these frequencies are coded and where the toxic damage by cisplatin begins ^{1, 19-21}. Detecting young patients who are asymptomatic and may further progress to hearing impairment is crucially important to minimize the disabilities of long term survivors of childhood cancer undergoing treatment with ototoxic drugs.

2. PATIENTS AND METHODS

Patients

This is a transversal study where pediatric patients aged between 4 and 18 years and young adults who had been treated for malignant solid tumors and received cisplatin chemotherapy between 1991 and 2008 at Pediatric Oncology Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) were considered for inclusion. Patients were invited to be submitted to PTA, HFA and DPOAEs during the follow-up period. Baseline demographics and data regarding cumulative cisplatin dose, concomitant carboplatin use and previous cranial radiotherapy exposure were collected. The study was approved by the Ethics Committee of the HCPA and informed consent was signed by all patients and/or guardians.

Audiologic testing

An Ear, nose and throat (ENT) examination was performed in all patients prior to hearing tests to discard middle ear alterations. All assessments were carried out at the HCPA ENT Unit and included tympanometry, DPOAEs, PTA from 250 to 8,000 Hz, and HFA from 9,000 to 16,000 Hz. All patients were evaluated by the same investigator between December 2007 and December 2008 when attending yearly follow-up visit at the Pediatric Oncology Unit.

Tympanometry was performed in both ears to exclude patients with middle ear alterations and patients should have type A tympanometric curves, according to the Jerger classification which indicates normal middle ear function²². The immittance meter used was the Interacoustics AZ26. DPOAEs were obtained separately at each ear using the ILO 292 program recorded at 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, and 6,000

Hz. Otoacoustic emissions were considered present when the signal-to-noise ratio ranged from 0 dB to 10 dB and when the response obtained at the DP-gram was greater to 3 dB than the background noise. To evaluate PTA (250 Hz to 8,000 Hz) and HFA (9,000 to 16,000 Hz) the Unity PC (Siemens) audiometer equipped with HDA 200 earphones was used in both ears. Normality criteria used were hearing thresholds ≤ 25 dB at all assessed frequencies according to the Silman and Silvermann classification²³ for PTA and according to normal findings described by Pedalini *et al*²⁴, Sahyeb *et al*²⁵ and Carvalho *et al*²⁶ for HFA who also used audiometers callipered in dB HL (decibel hearing level).

Statistical Analysis

The data base of this study was analyzed by the SPSS version 13.0 program. Non-parametric tests were used as the variable hearing threshold had abnormal distribution due to data dispersion and lack of distribution symmetry. The chosen significance level was $\alpha < 0.05$.

The Wilcoxon test was used to compare right and left ears and the Mann-Whitney test was performed for gender. The Friedmann test was applied to analyze variations between hearing thresholds from 250 Hz to 16,000 Hz and the Wilcoxon test was used to verify at which frequencies the differences were significant. The chi-square McNemar tests were used to compare hearing impairment at conventional frequencies ($\leq 8,000$ Hz) to high frequencies ($> 8,000$ Hz) and Cochran's Q test was used to compare hearing abnormalities between the 3 hearing tests. The Kappa coefficient of concordance was calculated between results of PTA and DPOAEs. The relation between cumulative cisplatin dose and hearing impairment was calculated through the ANOVA test and, the relation between age above and below 5 years old, use of carboplatin,

cranial radiotherapy exposure and hearing impairment was calculated through the chi-square Pearson test.

3. RESULTS

A total of 42 patients were included in this study. Baseline demographics are shown on **Table 1**. The median age at initial study assessment was 14.5 years (range; 4 years to 37 years). Twenty-three out of 42 patients (55%) were male and osteosarcoma (45%) was the most common diagnosis. The mean of cumulative cisplatin dose received by each patient was 494.3 mg/m² (range; 240 to 720 mg/m²). The median time interval between the end of treatment and study assessment was 3 years (range: 3 months to 17 years).

The hearing thresholds for the right and left ear with their values and the number and percentage of patients with hearing impairment according to hearing frequencies are described on **Table 2**. There was no significant difference between gender and right and left ears in any of the assessed frequencies. In addition, **Figure 1** illustrates the changes in hearing thresholds at all evaluated frequencies. The highest percentage of hearing abnormalities was observed proportional to increases in frequency.

Normal results in all three methods were observed in only 6 patients (14%); while PTA alone was able to detect hearing alterations in 24 patients (57%), DPOAEs identified alterations in 27 patients (64%). The number of patients with abnormal results increased to 36 (86%) when the HFA method was applied. Statistically significance differences were found between results of HFA and PTA, as well as HFA and DPOAEs. Thirty-eight patients had agreement results (i.e., either normal or altered PTA and DPOAEs) and there was discordance in 6 cases: 5 of which had normal PTA and altered DPOAEs and one remaining case showing altered PTA with normal DPOAEs. The

Kappa test detected good agreement (78.6%) between PTA and DPOAEs, $K = 0.553$, $p < 0.001$.

There was a trend for progressive hearing impairment proportional to increases in the cisplatin doses. The mean cisplatin dose received by the 6 patients with normal hearing was 440 mg/m^2 , while the chemotherapy dosage for those patients with alterations only at high frequencies was 456 mg/m^2 , and to those patients with hearing impairment at conventional and high-frequencies the mean was 526 mg/m^2 ($p = 0.046$) (**Figure 2**).

There were no significance differences in hearing impairment between children less than 5 years of age (10 patients) and older patients (32 patients) ($p = 0.287$). The uses of carboplatin or radiotherapy exposition to the head did not have any influence in hearing impairment ($p = 0.394$ and 0.266 , respectively) (**Table 3**).

4. DISCUSSION

The use of cisplatin can permanently damage the hearing system directly to the organ of corti in the cochlea causing irreversible bilateral hearing loss⁵⁻⁷. A decrease in hearing sensitivity first occurs at high frequencies and gradually progresses to lower frequencies with cumulative doses. Cisplatin ototoxicity is more frequent in children than in adults and can influence language acquisition as well as cognitive development and learning^{10, 12, 13}.

High-frequencies hearing coded at the basal turn of the cochlea, despite not being significant for understanding speech, is inappropriately evaluated and monitored by conventional audiometry and otoacoustic emissions which can assess only a narrow range of frequencies ($\leq 8,000$ Hz) while human hearing reaches up to 20,000 Hz. Studies have suggested that even mild hearing loss can compromise communication abilities, academic performance, and psychosocial behaviour of children¹³. HFA is a suitable high-quality test to evaluate the cochlear segment and to monitor ototoxicity induced by cisplatin, however few authors have included children in their analysis^{8, 27-29}.

When comparing hearing losses at conventional frequencies ($\leq 8,000$ Hz) against high-frequencies ($> 8,000$ Hz), our study reveals that there was up to 50% increase in the detection of abnormal hearing in the latter; thus suggesting that HFA can be useful in clinical practice to monitor asymptomatic cases, which could in turn progress to hearing impairment before the diagnosis is made by conventional methods. These results are similar to those obtained by other investigators in older patients^{8, 27, 28, 30}. However the use of HFA is still limited, mainly because normal parameters of

hearing thresholds are not standardized and callipering devices may be described in dB SPL (sound pressure level) or dB HL making comparisons among few studies difficult^{24-26, 31}. In addition, hearing thresholds may be more reliably determined in the older than younger children (<5years)²⁴.

Hearing thresholds obtained by dB HL are considered superior to those measured in dB SPL; since the human ear needs more acoustic energy to detect high sound frequencies and dB HL devices are corrected in their sound magnitude tests, as observed with conventional audiometers^{24-26, 32}. For this reason, we proposed to use a device callipered in dB HL according to the papers published by Jacob *et al*³³ and others^{34, 35} studying pediatric patients and the papers by Ress *et al*³⁶ and Rademaker-Lakay *et al*³⁷ studying adults.

There were no significant differences in hearing thresholds for gender neither differences comparing right to left ears at all frequency ranges (250Hz to 16,000Hz) which is consistent with previous reports^{25,32, 38}. This made feasible the use of the median between ears for statistical analysis at each frequency range. Almeida *et al*³⁴ report the only study that demonstrates significant differences between right and left ears in 50% of the 14 analyzed frequencies.

Higher cumulative doses of cisplatin are associated with increasing severity of hearing loss^{16, 19, 29, 35} and patients who received higher cumulative cisplatin doses showed major hearing impairment at conventional frequencies in our study. Moreover, cisplatin hearing damage can be aggravated through exposition of risk factors such as previous exposition to cranial radiotherapy and other ototoxic drugs, for example carboplatin or aminoglycosides^{3, 15}. The exposure to antibiotics was not evaluated in

this study due to difficulties in obtaining reliable records and therefore potentially causing a misinterpretation of results. We found no statistically significant difference in hearing impairment between children less than 5 years of age compared to older patients, neither for the use of carboplatin or cranial radiotherapy exposure. These results are probably due to small sample size that limited any definitive conclusions on the influence of these risk factors. Interestingly, all patients who received cranial radiotherapy (21.4%) and all children with age below 5 years at the time of cisplatin chemotherapy treatment (23.8%) had hearing impairment, but this was not statistically significant. Patients with nasopharyngeal carcinoma are susceptible to the interaction of cisplatin and radiotherapy to the cochlear region and doses greater than 48 Gy increase the hearing loss in these patients ³⁹. High frequency sensorineural hearing loss was shown to be profound in head and neck cancer patients who received concomitant cisplatin doses of 100mg/m² and the predicted threshold for patients receiving concomitant radiation to the cochlea and cisplatin chemotherapy was 10Gy ⁴⁰.

Progressive increase in hearing thresholds at all frequencies is observed in our study confirming what has been described by Knight *et al* ⁸ and others authors ^{30, 35}. These data suggest that high frequencies are more affected in patients submitted to ototoxic drugs such as cisplatin. Garcia *et al* ²⁷ observed progressive increase starting at 9,000 Hz and Almeida *et al* ³⁴ found hearing losses starting at 6,000 Hz to 8,000 Hz, thus suggesting that conventional audiometry suffices to diagnose high-frequency hearing loss.

Otoacoustic emissions have been described as being more effective than PTA to detect hearing damage in patients receiving cisplatin, especially in children with age below three years and non-cooperative patients ^{8, 16, 41}. In our study, DPOAEs detected

more patients with hearing abnormalities than PTA, but the number of patients with hearing impairment identified by HFA was superior. Several other investigators^{8, 27, 33} have also observed the best performance of HFA in detecting hearing loss. Dhooge *et al*³⁵, despite obtaining better results with HFA, still suggests that DPOAEs are the preferred method to monitor hearing losses as this method seems to be more objective, and independent of patient cooperation.

Assuming standardized hearing thresholds, we trust that HFA should become the gold standard for evaluation of high frequency sensorineural hearing loss induced by cisplatin in young patients able to cooperate. The earlier a hearing abnormality is detected, the higher chance that effective measures can take place to prevent further deterioration. A variety of otoprotective compounds have been successfully used in animal models, however this has not translated into improved benefits for patients in the clinic so far. Ongoing clinical trials are underway to investigate safe and effective protective agents against cisplatin ototoxicity⁴².

5. CONCLUSION

Our data suggest that HFA is more efficient in detecting hearing loss compared to PTA and DPOAEs in children and adolescents who receive cisplatin chemotherapy, particularly for long term survivors and young children in cognitive and learning development. HFA should be used routinely in clinical practice or research protocols to detect early cochlear damage in young patients, especially considering its capacity to measure high-frequency hearing impairment in children who are asymptomatic, together with the ability to determine hearing thresholds. In these situations patients and/or guardians may be informed about the risks of irreversible damage which would enable appropriate decision regarding maintenance of therapy or even the recommendation use of hearing aids or other supportive measures before symptoms occur.

TABLES

Table 1 –Characteristics of the 42 patients.

Age in years, median (min / max)	
at diagnosis	10.5 (0,4/22)
at assessment	14.5 (4/38)
Gender, n (%)	
male	23 (55)
female	19 (45)
Diagnosis, n (%)	
osteosarcoma	19 (45)
central nervous system tumor	9 (21)
liver tumor	4 (10)
gonadal germ cell tumor	3 (7)
neuroblastoma	2 (5)
adrenal carcinoma	2 (5)
pancreatic tumor	1 (2)
nasopharyngeal carcinoma	1 (2)
uterine clear cell adenocarcinoma	1 (2)
Total cisplatin dose (mean \pm SD)	494.3 \pm 100.0

Table 2 – Median of hearing thresholds in both ears (dB HL) and number of patients with hearing thresholds abnormalities from 250 Hz to 16,000 Hz.

Frequency (Hz)	Hearing thresholds in both ears		Patients with abnormal hearing thresholds	
	Median	p*	N	%
250	7.50	0.817	1	2.4
500	7.50	0.528	2	4.8
1,000	5.00	0.191	2	4.8
2,000	8.75	0.739	7	16.7
3,000	10.00	0.991	12	28.6
4,000	15.00	0.066	13	31
6,000	23.75	0.203	20	47.6
8,000	36.25	0.993	24	57.1
9,000	45.00	0.781	27	64.3
10,000	47.50	0.074	27	64.3
11,200	53.75	0.278	32	76.2
12,500	58.75	0.877	33	78.6
14,000	58.75	0.664	34	81
16,000	50.00	0.542	34	81

Legend: Hz Hertz, dBHL decibel hearing level

* Wilcoxon test

Table 3 – Patients age, treatment exposure and hearing impairment.

	Normal hearing	HFA altered PTA normal	HFA and PTA altered	Total	P
N. patients	6	12	24	42	
Cisplatin cumulative dose, mean in mg/m ² (SD)	440 (± 98)	456 (± 99)	526 (±97)	-	0.046*
Chemotherapy:					
- cisplatin + carboplatin	1	2	1	4	0.394**
- cisplatin only	5	10	23	38	
Cranial radiotherapy					
- Yes	0	2	7	9	0.266**
- No	6	10	17	33	
Age:					
< 5 years	0	4	6	10	0.287**
> 5 years	6	8	18	32	

Legend: PTA pure tone audiometry, HFA high-frequency audiometry, SD standard deviation.

*ANOVA test

**Chi Square Pearson test

FIGURE 1

Figure 1 – Variation of auditory thresholds according to the frequency

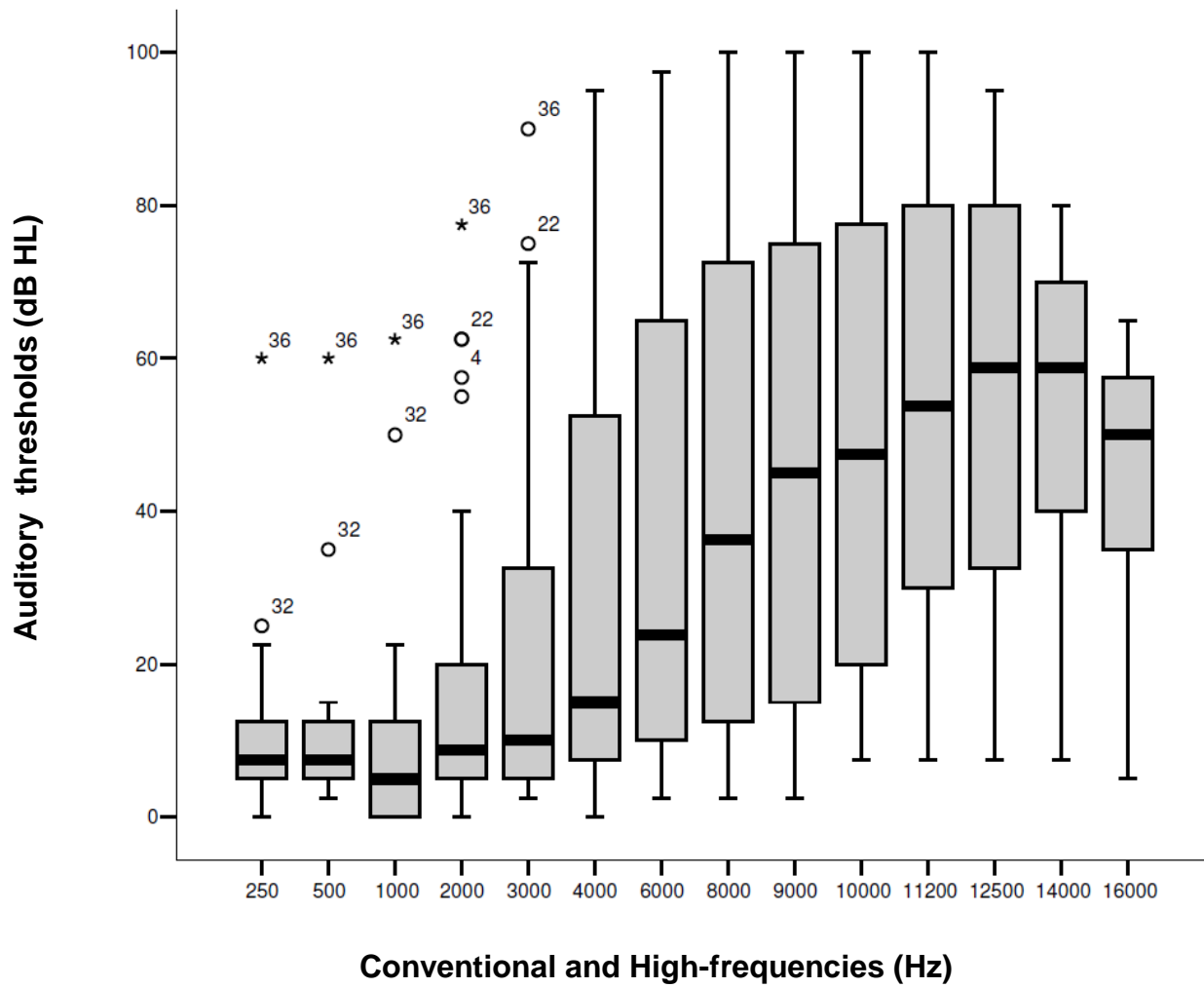
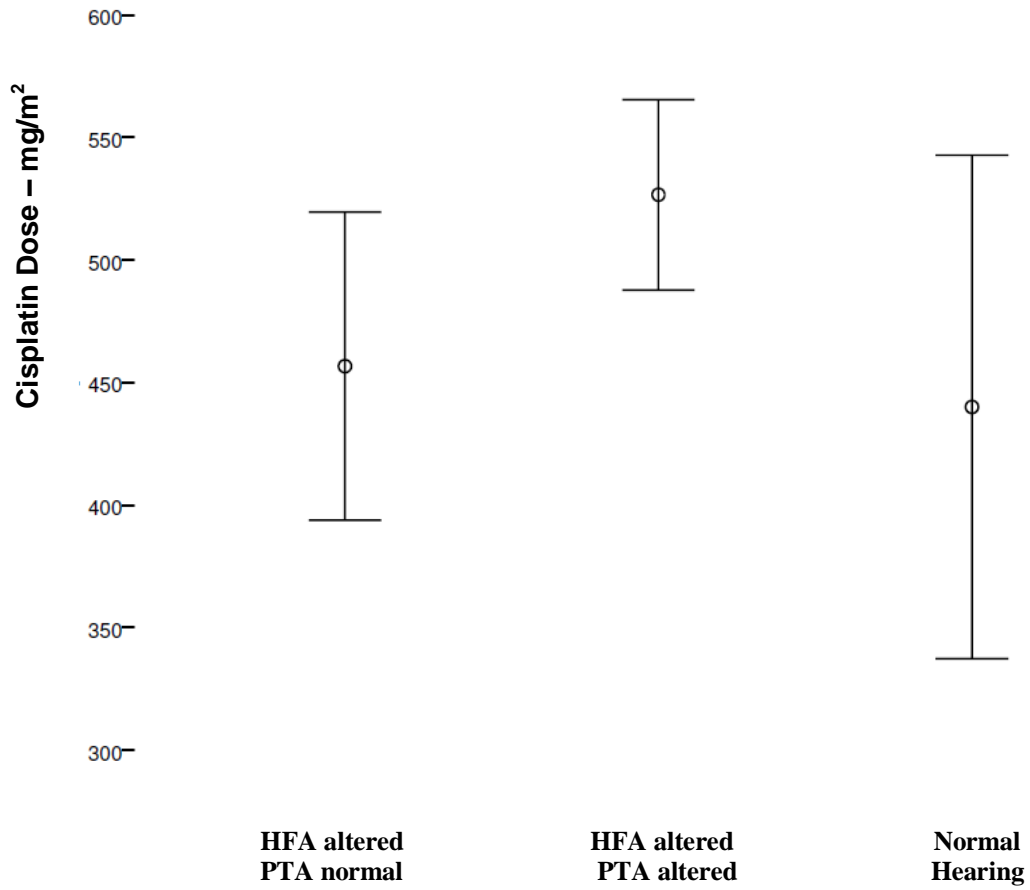


Figure 2 – Relationship between cisplatin cumulative dose and hearing impairment by different methods ($p = 0.046$)



6. REFERENCES

1. Rybak LP, Whitworth CA, Mukherjea D, Ramkumar V. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and Prevention. *Hear Res.* 2007;226:157-67
2. Lanvers-Kaminsky C, Krefeldt B, Dinnensen AC, Deuster D, et al. Continuous or Repeated Prolonged Cisplatin Infusions in Children: A Prospective Study on Ototoxicity, Platinum Concentrations and Standard Serum Parameters. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47:183-93.
3. Schweitzer VG. Ototoxicity of chemotherapy agents. *Otolaryngol Clin North Am.* 1993;26(5):759-89.
4. Hellberg V, Walin SE, Hernlund E, Jerremalm E, et al. Cisplatin and oxaliplatin toxicity: importance of cochlear kinetics as a determinant for ototoxicity. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101:37-47.
5. Fausti SA, Wilmington DJ, Helt PV, Helt HW, et al. Hearing health and care: the need for improved hearing loss prevention and hearing conservation practices. *J Rehabil Res Dev.* 2005;42(4): 45-62.
6. Jacob LCB, Aguiar FP, Tomiasi AA, Tschoeke SN, et al. Auditory monitoring in ototoxicity. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72(6)836-44.
7. Gordon JS, Phillips DS, Helt WJ, Konrad-Martin D, et al. Evaluation of insert earphones for high-frequency bedside ototoxicity monitoring. *J Rehabil Res Dev.* 2005;42(3):353-62.
8. Knight KR, Kraemer DF, Winter C, Neuwelt EA. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *J Clin Oncol.* 2007;25(10):1190-95.
9. Skinner, R. Preventing platinum-induced ototoxicity in children – is there a potential role for sodium thiosulfate?. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47:120-22.
10. Knight KRG, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8588-96.
11. Pasic TR, Dobie RA. Cis-platinun ototoxicity in children. *Laryngoscope.* 1991;101:985-91.

12. Skinner R. Best practice in assessing ototoxicity in children with cancer. *Eur J Cancer*. 2004;40:2352-54.
13. Stelmachowicz PG, Pittman AL, Hoover BM, Lewis DE, et al. The importance of high-frequency audibility in the speech and language development of children with hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:556-62.
14. Konrad-Martin D, Helt WJ, Reavis WM, Gordon JS, et al. Ototoxicity : early detection and monitoring. *The Asha Leader – American Speech-Language-Hearing Association*. 2005;10(7):11-14
15. Bellman SC. Monitoring chemotherapy-induced hearing loss in children. *Eur J Cancer*. 1996;32A(7):1185-88.
16. Coradini PP, Cigana L, Selistre SG, Rosito LS, et al. Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29:355-66.
17. Li Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. *Eur J Cancer*. 2004;40(16):2445-51.
18. Skinner R, Pearson ADJ, Amineddine HA, Mathias DB, et al. Ototoxicity of cisplatin in children and adolescents. *Br J. Cancer*. 1990;61:927-31.
19. Arora S, Thakur JS, Azad RK, Mohindroo NK, et al. Cisplatin-based chemotherapy: add high-frequency audiometry in the regimen. *Indian J Cancer*. 2009;46(4):311-17.
20. Bosch ME, Sanchez AJR, Rojas FS, Ojeda FB. Analytical methodologies for the determination of cisplatin. *J Pharm Biomed Anal*. 2008;47:451-59.
21. Previati M, Lanzoni I, Astolfi L, Fagioli F, et al. Cisplatin cytotoxicity in organ of corti-derived immortalized cells. *J Cell Biochem*. 2007;101:1185-97.
22. Hall III JW, Chandler D. Timpanometria na audiologia clínica (cap.20). In: Katz J. *Tratado de Audiologia Clínica*. São Paulo, Manole. 1999:281-297.
23. Russo ICP, Santos TMM. Interpretação dos resultados da avaliação audiológica (cap 9). In: Russo ICP, Santos TMM. *A Prática da Audiologia Clínica*. São Paulo, Cortez.1993:191-212.
24. Pedalini MEB, Sanchez TG, D'Antonio A, D'Antonio W, et al. Média dos limiares tonais na audiometria de alta frequência em indivíduos normais de 4 a 60 anos. *Pro Fono*. 2000;12(2):17-20.
25. Sahyeb DR, Filho OAC, Alvarenga KF. Audiometria de alta frequência: estudo com indivíduos audiologicamente normais. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2003;69(1):93-9.

26. Carvalho RMM, Koga MC, Ishida IM. Limiares auditivos para altas frequências em adultos sem queixa auditiva. *ACTA ORL/Técnicas em Otorrinolaringologia*. 2007;25(1):62-6.
27. Garcia AP, Iório MCM, Petrilli AS. Monitoramento da audição de pacientes expostos à cisplatina. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2003;69(2):215-21.
28. Park KR. The utility of reflex thresholds and other conventional audiologic tests for monitoring cisplatin ototoxicity in the pediatric population. *Ear Hear*. 1996;17(2):107-15.
29. Van der Hulst RJ, Drechler WA, Urbanus NAM. High frequency audiometry in prospective clinical research of ototoxicity due to platinum derivatives. *Ann Otol Rhinol Laringol*. 1988;97:133-37.
30. Dishtchekenian A, Iório MCM, Petrilli AS, Paiva ER, et al. Audiological follow up in patients with osteosarcoma who had chemotherapy using cisplatin. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2000;66(6):580-90.
31. Stelmachowicz PG, Beauchaine KA, Kalberer A, Jestead W, et al. Normative thresholds in the 8-to 20-kHz range as a function of age. *J Acoust Soc Am*. 1989;86(4):1384-91.
32. Sá LCB, Lima MAMT, Tomita S, Frota SMMC, et al. Avaliação dos limiares de audibilidade das altas frequências em indivíduos entre 18 e 29 sem queixas otológicas. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2007;73(2):215-25.
33. Jacob LCB, Stumpf CC, Bitencourt RF, Marques JM, et al. Avaliação audiológica em indivíduos com neoplasia expostos a agentes quimioterápicos. *Fono Atual*. 2005;31(8):12-25.
34. Almeida EOC, Umeoka WG, Viera RC, Moraes EF, et al. High frequency audiometric study in cancer-cured patients treated with cisplatin. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2008;74(3):382-90.
35. Dhooge I, Dhooge C, Geukens S, Clerck B, et al. Distortion product otoacoustic emissions: an objective technique for the screening of hearing loss in children treated with platinum derivatives. *Int J Audiol*. 2006;45(6):337-43.
36. Ress BD, Sridhar KS, Balkany TJ, Waxman GM, et al. Effects of cis-platinum chemotherapy on otoacoustic emissions: the development of an objective screening protocol. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;121(6):693-701.

37. Rademaker-Lakhai JM, Crul M, Zuur L, Baas P, et al. Relationship between cisplatin administration and the development of ototoxicity. *J Clin Oncol*. 2006;26(6):918-24.
38. Frank T. High-frequency (8 to 16 kHz) reference thresholds and intrasubject threshold variability relative to ototoxicity criteria using a sennheiser HAD 200 earphone. *Ear Hear*. 2001;22(2):161-68.
39. Chen SH, Liang DC, Lin HC. Auditory and visual toxicity during deferoxamine therapy in transfusion-dependent patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(12):651-3.
40. Hitchcock YJ, Tward JD, Szabo A. Relative contributions of radiation and cisplatin-based chemotherapy to sensorineural hearing loss in head-and-neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(3):779-88.
41. Stavroulaki P, Apostolopoulos N, Segas J, Tsakanikos M, et al. Evoked otoacoustic emissions – an approach for monitoring cisplatin induced ototoxicity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001;59:47-57.
42. Rybak LP, Mukherjea D, Jajoo S. Cisplatin Ototoxicity and protection: clinical and experimental studies. *Tohoku J Exp Med*. 2009;219(3):177-86.

ANEXO I**LETTER TO THE EDITOR****A Comparison Between Previous and Present Pure-Tone Audiometry of the Pediatric Patients who Received Cisplatin Chemotherapy.**

Authors : Escosteguy, Juliana Ribas¹; Dall'Igna, Celso²; Manica, Denise²; Cigana, Luciana Facchini²; Coradini, Patrícia³; Brunetto, André³; Gregianin, Lauro José³

To the Editor: Kolinski *et al*¹ recently reported an interesting article about late onset hearing loss in pediatric patients cancer survivors treated with cisplatin, using pure-tone audiometry (PTA) and others methods. They found hearing loss worsening even so 8 years after the end of treatment with cisplatin. We would like to share our similar experience in a study in which 15 pediatric cancer survivors treated with cisplatin were submitted to 2 sequential hearing tests by PTA, allowing comparisons between both results. However, we found no worsening in hearing thresholds.

Ototoxicity is an important late effect in patients treated with cisplatin chemotherapy. PTA is an useful tool to evaluate hearing frequencies from 250 Hz to 8000 Hz. Fifteen patients with age range at diagnosis between 4 months to 22 years old had been submitted to PTA assessment at two time points. The first evaluation was performed at least 4 years after cisplatin exposure and the second test after a mean time interval of 4 years. The time between end of treatment and the second evaluation range from 6 to 17 years. There was no significant difference among PTA results obtained at this time interval in all frequencies assessed. The 9 patients (60%) with hearing loss on the first assessment persisted with the same deficit at the time of the second evaluation and the other 6 (40%) still had normal results².

Kolinski *et al*¹ described an association between cisplatin and late onset hearing loss (LOHL) in children beyond completion of treatment (ranging from 12 to 98 months between last cisplatin and detection LOHL), suggesting that is a significant problem in childhood cancer survivors. The progressive character of the ototoxicity identified by Kolinsky study was not observed in our patients. It is possible that the low number of patients in our study, the significant number of children with age less than 4 years old in Kolinsky study, the differences in the time interval between the end of treatment and the last evaluation may have influenced these different results. The others methodological aspects were similar (PTA, cisplatin dose, carboplatin and radiotherapy exposure).

Progress in childhood cancer treatment has allowing increasing the survival rate of this population³. Concern on long term life quality has been reported but, still has few researches that proposed it to monitor late effects of cancer treatment as ototoxicity, along the time⁴. Therefore, studies that have include findings regarding prevention, monitoring and early detection of the chemotherapy toxicities, are extremely necessary.

REFERENCES

1. Kolinsky DC, Hayashi SS, Karzon R, Jingnan M, Hayashi RJ. Late onset hearing loss: a significant complication of cancers survivors treated with cisplatin containing chemotherapy regimens. *Journal of Pediatrics Oncology and Hematology*. 2010;32:119-23.
2. Coradini PP, Cigana L, Selistre SG, Rosito LS, Brunetto AL. Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2007;(29):355-66.
3. Rodrigues KE, Camargo B. Diagnóstico precoce do câncer infantil: responsabilidade de todos. *Ver Assoc Med Bras*. 2003;49(1):29-34.
4. Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, Raquin MA, Izzi G, Corradini N, Hartmann O. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *Pediatric Hematology/Oncology*. 2004;26(10):649-55.

ANEXO II

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

AUDIOMETRIA DE ALTAS FREQUÊNCIAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS QUE RECEBERAM TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO COM CISPLATINA

Prezado paciente/responsável,

Vocês estão sendo convidados a participar de um estudo que tem o objetivo de identificar alterações na audição devido ao uso da cisplatina, em crianças e adolescentes em tratamento para o câncer. A vantagem deste estudo é a possibilidade de cuidar da audição, desenvolvendo métodos que possam controlar ou diminuir estas alterações auditivas.

Se vocês concordarem em participar deste estudo, serão então realizados alguns exames de audição, que se chamam imitanciometria, audiometria tonal limiar, audiometria de altas frequências e emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção.

Estes exames não trazem desconforto nem risco algum à saúde. Na imitânciometria coloca-se uma sonda com uma borracha no ouvido do paciente, que sentirá uma pequena pressão e ouvirá alguns sons aos quais não precisará responder; na audiometria tonal limiar e na audiometria de altas frequências, o paciente será colocado em uma cabine à prova de som e, com fones nas duas orelhas, ouvirá alguns apitos aos quais deverá indicar que está ouvindo, levantando a mão; nas emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção, será novamente colocada uma sonda com uma borracha no ouvido, que produzirá alguns sons, aos quais o paciente não deverá responder, permanecendo sem se mexer enquanto o equipamento registra os resultados obtidos no exame.

Serão esclarecidas todas as dúvidas a respeito dos riscos, benefícios e outros assuntos referentes à pesquisa. Os participantes terão liberdade para retirar seus consentimentos a qualquer momento, e deixar de participar do estudo sem qualquer prejuízo ao seu tratamento e/ou acompanhamento médico. Os participantes também não

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através do presente estudo podemos sugerir que:

- A audiometria de altas frequências demonstrou-se mais eficiente do que a audiometria tonal limiar e as emissões otoacústicas por produto de distorção, em detectar precocemente alterações auditivas em crianças e adolescentes que recebem quimioterapia com cisplatina.
- A dose cumulativa de cisplatina parece influenciar no grau de severidade da alteração auditiva.
- Em nosso estudo, a perda auditiva demonstrou caráter irreversível, porém, não-progressivo através da audiometria tonal limiar, realizada em 2 momentos, com intervalo médio de 4 anos entre as avaliações.
- A audiometria de altas frequências deve tornar-se parte da rotina clínica de avaliações auditivas em pacientes em tratamento com cisplatina, principalmente em crianças em fase de desenvolvimento da aprendizagem, para fins de monitoramento auditivo, permitindo a descoberta precoce da ototoxicidade e seu adequado acompanhamento. Esta conduta torna possível o adequado esclarecimento dos pais e responsáveis com relação aos efeitos da droga viabilizando uma intervenção, que pode ser em termos de mudança de protocolo quimioterápico que, na maioria das vezes, é inviável, ou então, uma intervenção terapêutica, de reabilitação auditiva ou, até mesmo, propiciar a adaptação de aparelhos auditivos.