

## Artigos de revisão

## Efeitos do tratamento quimioterápico no sistema auditivo de crianças com câncer: revisão sistemática da literatura

*Effects of chemotherapy on the auditory system of children with cancer: a systematic literature review*Nila Bernardes Lopes<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0003-3885-387X>Liliane Aparecida Fagundes Silva<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0001-8985-0447>Alessandra Giannella Samelli<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0002-7164-8942>Carla Gentile Matas<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0001-5861-3342>

<sup>1</sup> Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina – FMUSP, Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional, São Paulo, São Paulo, Brasil.

Trabalho realizado no Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP, São Paulo, São Paulo, Brasil.

Conflito de interesses: Inexistente



## RESUMO

**Objetivo:** identificar e analisar os efeitos da quimioterapia no sistema auditivo de crianças e/ou adolescentes com câncer tratados com cisplatina e carboplatina, avaliados por meio de procedimentos audiológicos padronizados.

**Métodos:** buscou-se por estudos nos idiomas português brasileiro e inglês, disponíveis nas bases de dados *Science Direct*, *PubMed*, *Lilacs*, *Bireme*, *Embase*, *Scielo*, *Web of Science* e *Cochrane*. Os descritores foram: Perda Auditiva, Audiologia, Câncer Infantil, Quimioterapia e Criança. Foram considerados artigos com níveis de evidência científica 1 e 2, publicados nos últimos 20 anos (1997 a 2017), dos quais foram analisados os resultados audiológicos, bem como a prevalência da perda auditiva de crianças com câncer submetidas à quimioterapia.

**Resultados:** foram encontrados 3625 artigos, sendo que apenas 23 foram selecionados para análise na presente revisão. Os estudos demonstraram alta incidência de perda auditiva neurosensorial e diminuição ou até perda das emissões otoacústicas em crianças e adolescentes com câncer, mesmo após a primeira dose das drogas quimioterápicas, sendo que as frequências altas são as mais acometidas.

**Conclusões:** há evidências de que a carboplatina e especialmente a cisplatina, desde as primeiras doses, podem prejudicar a audição de crianças e adolescentes, afetando principalmente a função coclear, destacando a importância do monitoramento audiológico a longo prazo.

**Descritores:** Perda Auditiva; Câncer; Criança; Quimioterapia; Audiologia

## ABSTRACT

**Purpose:** to identify and analyze the effects of chemotherapy on the auditory system of children and/or adolescents with cancer treated with cisplatin and carboplatin, assessed through standardized audiological procedures.

**Methods:** studies in Brazilian Portuguese and in English were searched for, as available in the databases *Science Direct*, *PubMed*, *LILACS*, *BIREME*, *Embase*, *SciELO*, *Web of Science* and *Cochrane*. The descriptors were: Hearing Loss, Audiology, Child Cancer, Chemotherapy, and Child. Articles with levels 1 and 2 of scientific evidence, published in the last 20 years (1997 to 2017), were considered, of which the audiological results were analyzed, as well as the prevalence of hearing loss in children with cancer undergoing chemotherapy.

**Results:** 3,625 articles were found, of which only 23 were selected for analysis in the present review. Studies have shown a high incidence of sensorineural hearing loss and decrease or even loss of otoacoustic emissions in children and adolescents with cancer, even after the first dose of chemotherapy drugs, with high frequencies being the most affected.

**Conclusion:** there is evidence that both carboplatin and especially cisplatin from the first doses may impair the hearing of children and adolescents, mainly affecting the cochlear function, thus, the importance of long-term audiological monitoring.

**Keywords:** Hearing Loss; Cancer; Child; Chemotherapy; Audiology

Recebido em: 09/09/2019  
Aceito em: 29/11/2019

## Endereço para correspondência:

Liliane Aparecida Fagundes Silva  
Rua Cipotânea, 51, Cidade Universitária  
CEP: 05360-160 - São Paulo, São Paulo,  
Brasil  
E-mail: [liliane.fagundes@usp.br](mailto:liliane.fagundes@usp.br)

## INTRODUÇÃO

O câncer infanto juvenil (crianças e adolescentes entre zero e 19 anos) é uma doença com características próprias, principalmente no que se refere à histopatologia e ao comportamento clínico. No geral, o câncer infanto-juvenil apresenta curtos períodos de latência, cresce mais rapidamente e é mais agressivo. Contudo, responde melhor ao tratamento e tem bom prognóstico<sup>1</sup>.

A quimioterapia é uma modalidade de tratamento sistêmico do doente oncológico, mais recente que a cirurgia e a radioterapia, e consiste na administração de substâncias químicas, isoladas ou em combinação, com o objetivo de destruir as células neoplásicas malignas, preservando as normais<sup>2</sup>.

A terapia antineoplásica inclui a utilização de diversos fármacos, entre eles os agentes alquilantes, que são substâncias químicas capazes de substituir um átomo de hidrogênio por um radical alquil. Os compostos à base de platina, entre eles, a cisplatina, a carboplatina e a oxaliplatina, são capazes de penetrar nas células por difusão e podem modificar as moléculas de DNA, que são indispensáveis para o processo de replicação celular<sup>3</sup>.

Dentre os diversos efeitos colaterais decorrentes da quimioterapia, a ototoxicidade pode causar lesões em estruturas da orelha interna, resultando em perda auditiva, normalmente, neurossensorial, bilateral e simétrica, afetando primeiramente as frequências mais altas<sup>4,5</sup>. A produção de radicais livres com o uso dos agentes terapêuticos antineoplásicos pode alterar a parede celular e o material genético das células, entre elas, as células ciliadas da cóclea. Sendo assim, mecanismos de base destes efeitos colaterais envolvem a produção de espécies de oxigênio reativo na cóclea que induzem a morte destas células, impossibilitando a transmissão adequada dos sinais elétricos para o nervo auditivo<sup>6</sup>.

Sabe-se que a perda auditiva induzida por compostos à base de platina pode variar de zero a 90,1%<sup>7</sup>. Além disso, alguns estudos descreveram que a perda auditiva pode ter início durante a terapia à base de platina ou, ainda, desenvolver-se após o término do tratamento<sup>5,8,9</sup>.

Há, ainda, na literatura, estudos relacionando possíveis fatores que contribuem para a gravidade da perda auditiva, sendo que dosagens maiores de cisplatina, bem como indivíduos mais jovens, podem maximizar os efeitos ototóxicos do composto de platina<sup>10,11</sup>. Por outro lado, tem-se que mesmo

dosagens individuais já são capazes de comprometer o sistema auditivo<sup>12</sup>.

Embora a ototoxicidade da cisplatina tenha sido cuidadosamente investigada, sabe-se muito menos sobre a ototoxicidade causada pela carboplatina. Sabe-se que os fatores que podem potencializar a ototoxicidade da carboplatina incluem a exposição prévia à cisplatina ou outros medicamentos ototóxicos ou dosagens elevadas de carboplatina<sup>13</sup>.

A carboplatina, considerada menos ototóxica que a cisplatina, se mostrou altamente tóxica para as células ciliadas internas da cóclea e para os neurônios ganglionares do tipo I em animais<sup>14</sup>. Por outro, outro estudo observou que as complicações ototóxicas da quimioterapia com carboplatina eram mais raras e de gravidade leve<sup>15</sup>.

Uma revisão sistemática publicada recentemente descreveu prevalências variadas de perda auditiva induzida por compostos à base de platina (cisplatina, carboplatina ou ambos, em diferentes doses). No entanto, esta revisão se ateve a descrever os achados quanto à prevalência da perda auditiva e a sintomatologia decorrente dos efeitos da toxicidade<sup>7</sup>.

Considerando que ainda existem lacunas no que se refere ao conhecimento sobre os efeitos dos compostos à base de platina para as vias auditivas, é importante que estudos descrevendo os resultados dos procedimentos audiológicos sobre o assunto sejam desenvolvidos, de modo a investigar em qual região do sistema auditivo há maior impacto dos agentes à base de platina. Assim, seria possível melhor orientar sobre a necessidade e a forma de monitoramento auditivo nesta população. Sabe-se que este monitoramento é extremamente importante a fim de detectar possíveis alterações auditivas no momento oportuno e, quando possível, rever as possibilidades de tratamento<sup>4,9</sup>.

Desta forma, o objetivo do estudo foi identificar e analisar os efeitos da quimioterapia no sistema auditivo de crianças e/ou adolescentes com câncer tratados com cisplatina e carboplatina, avaliados por meio de procedimentos audiológicos padronizados.

## MÉTODOS

### Estratégia de pesquisa

Inicialmente foi definida e elaborada a seguinte pergunta da pesquisa: *Quais são os efeitos do tratamento por carboplatina e cisplatina no sistema auditivo*

de crianças e adolescentes com câncer, avaliados por meio de procedimentos audiológicos padronizados?

A revisão sistemática foi feita de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>16</sup>. Dentro da estratégia PRISMA, o PICO (*population, intervention, comparison/control, outcome*)<sup>17</sup> foi utilizado para formulação do objetivo do estudo:

- **Paciente (P):** crianças ou adolescentes com câncer em tratamento quimioterápico com carboplatina e/ou cisplatina;
- **Intervenção (I):** conter dados da avaliação audiológica (Imitanciometria, Audiometria Tonal, Emissões Otoacústicas – EOA - e/ou Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico - PEATE) de indivíduos em tratamento quimioterápico com carboplatina e/ou cisplatina;
- **Comparação (C):** foi considerada a comparação de resultados longitudinais (antes e após a quimioterapia), bem como a comparação com critérios de normalidade definidos na literatura;
- **Outcomes (O):** Apresentar ou não alteração audiológica, considerando tipo, grau, configuração e/ou prevalência da perda auditiva.

As buscas foram feitas nas bases de dados eletrônicas *Medline-Pubmed, Science Direct, Lilacs, Embase, Scielo, Web of Science e Cochrane*, utilizando os seguintes descritores: *Hearing Loss, Audiology, Childhood Cancer, Chemotherapy, Drug Therapy, Child*. Os descritores foram usados em inglês, de acordo com o *Medical Subject Headings* (MeSH) e em português, de acordo com os Descritores em Ciência da Saúde (Decs). Tais descritores foram cruzados por meio do operador booleano “AND”.

## Critérios de Seleção

Foi selecionado como período para inclusão dos estudos em português ou inglês os últimos 20 anos (1997 a 2017). Foram incluídos, de forma geral, artigos originais que tratavam da audição de crianças e adolescentes com câncer submetidos a tratamento quimioterápico por cisplatina e/ou carboplatina, com níveis de evidência científica 1 e 2 de acordo com a *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*<sup>18</sup>, que incluem: Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados ou de estudo de coorte, ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito, resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”, estudo de coorte e observação de resultados terapêuticos. Foram excluídos artigos com opinião de

especialistas, relatos de caso, estudos caso-controle e revisão sistemática da literatura, bem como estudos que incluíam o uso de otoprotetor.

A seleção dos artigos foi feita por dois pesquisadores. Inicialmente, foi feita a identificação dos artigos obtidos por meio da busca às bases de dados; em seguida, foi feita a seleção dos artigos, excluindo-se os duplicados e aqueles que não apresentavam relação com os descritores definidos, pela triagem dos títulos e resumos; após esta etapa, foi realizada a elegibilidade, pela leitura dos textos na íntegra, excluindo-se os artigos que não se enquadravam nos critérios previamente estabelecidos; por fim, foi feita a inclusão dos artigos elegíveis na revisão sistemática.

## Análise dos dados

Após finalizar o levantamento nas bases de dados, foi preenchida uma tabela com os dados de cada estudo a fim de excluir os artigos repetidos. Dois pesquisadores independentes realizaram a análise dos textos encontrados, selecionando os textos que se enquadravam nos critérios de inclusão. Para uma primeira filtragem foram lidos os títulos de cada artigo e, dos artigos que restaram, foram lidos os resumos. Sequencialmente, dos artigos que restaram, foi lido o texto completo.

Dos artigos que foram selecionados após leitura completa, foram identificados os seguintes dados para posterior análise: número, sexo e idade dos participantes, tipo de tumor, procedimentos audiológicos empregados, droga(s) utilizada(s), ciclo e doses, critério de perda auditiva, seguimento, principais achados audiológicos, evidência de ototoxicidade. Os conflitos na análise dos estudos foram solucionados por meio de discussão entre os pesquisadores.

Para a análise de risco de viés de cada estudo foi utilizada a ferramenta da *Cochrane*<sup>19</sup>, que contempla os seguintes critérios: randomização; ocultação de alocação; cegamento dos participantes; cegamento do avaliador de desfecho; desfechos incompletos; relatos de desfecho seletivos; e outras fontes de viés. Cada critério individual foi considerado como tendo baixo risco de viés, alto risco de viés ou risco de viés incerto (falta de informação ou incertezas referentes a vieses em potencial). As discrepâncias entre os autores foram resolvidas por consenso.

## REVISÃO DE LITERATURA

### Resultados nas bases eletrônicas de dados

Foram encontrados 3625 estudos distribuídos nas bases de dados pesquisadas. Dentre esses, 2415 estudos estavam repetidos e foram excluídos.

Os títulos dos 1210 artigos restantes foram lidos e excluiu-se 622 artigos que fugiam do tema abordado na presente revisão, restando um total de 588 artigos, dos quais foram lidos os resumos.

Após a leitura dos resumos, restaram 186 artigos de interesse que foram lidos na íntegra, sendo que 163 não se enquadraram em todos os critérios da presente pesquisa.

Finalmente, 23 artigos contemplaram todos os critérios de inclusão, responderam à pergunta da pesquisa e foram, portanto, considerados para análise na presente revisão. O fluxograma com as etapas da seleção dos artigos pode ser visualizado na Figura 1. Os principais aspectos dos estudos selecionados encontram-se nas Figuras 2 e 3.

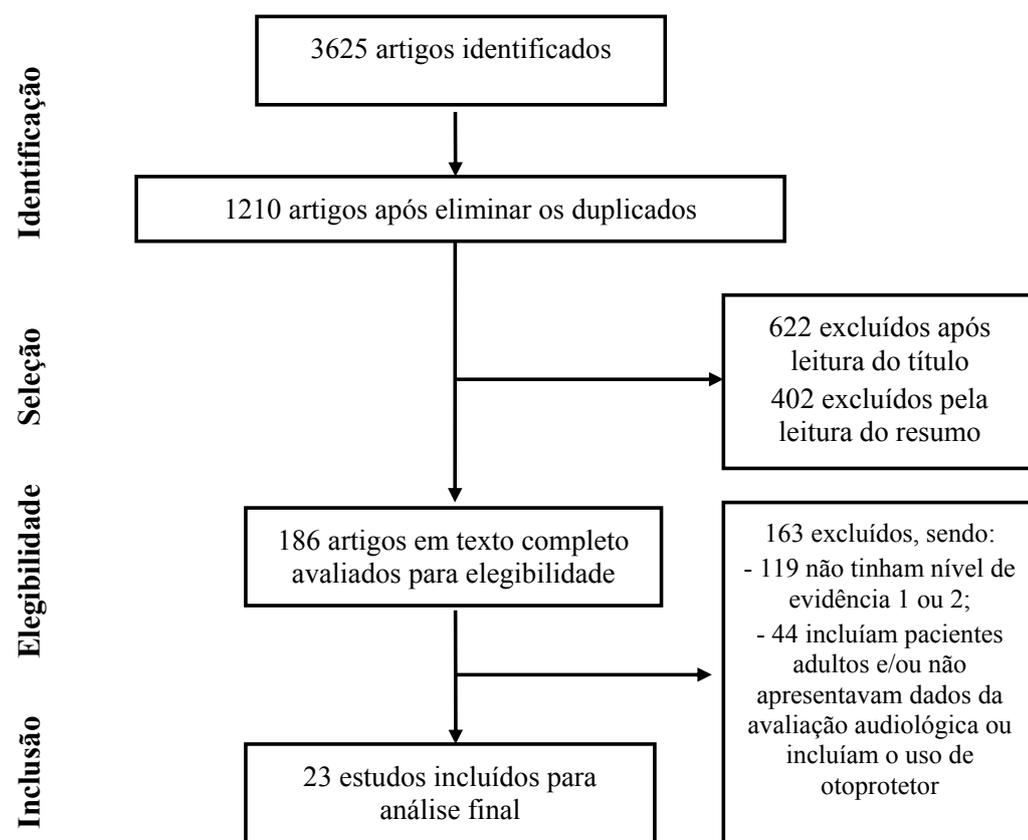


Figura 1. Fluxograma das etapas de seleção dos artigos encontrados na literatura

Referência	Número amostral (final)	Faixa etária no início do tratamento	Tratamento	Dosagem (mg/m <sup>2</sup> )	Ciclos	Procedimentos	Critério de perda auditiva ou ototoxicidade
Al-Khatib et al., 2010	31	0-17 anos	Cisplatina e/ou carboplatina	Cisplatina 53 - 498; Carboplatina 261-15550	NE	ATL, EOA	ASHA
Al-Noury, 2011	26	7-15 anos	Cisplatina	60 - 120	1	ATL, EOAT, EOAPD	> 20 dB
Amorim et al., 2007	18	9 meses-9 anos	Carboplatina	560 por ciclo	4 a 6	EOAT	NE
Berg et al., 1999	28	8- 180 meses	Cisplatina	60 - 120	1 a 6	ATL, EOAT, PEATE	NE
Bhagat et al., 2010	10	3 a 72 meses	Carboplatina	DTC: 1200–2210 (322 - 617 por ciclo)	3 a 4	EOAPD	Respostas das EOA pré e pós quimio
Castelán-Martínez et al., 2014	59	3 a 17 anos	Cisplatina	DTC: 170-695	NE	ATL	>20 dB em 8 kHz
Clemens et al., 2016	451	0 a 19 anos	Cisplatina e/ou carboplatina	DTC cisplatina:45-950; DTC carboplatina: 104-9436; DTC de ambos: cisplatina de 80-570 e carboplatina de 400-6043	NE	ATL	Escala de Muenster grade 2b (>20 dB em 4 e 8 kHz).
Einarsson et al., 2010	15	0 a 17 anos	Cisplatina e/ou carboplatina	DTC cisplatina:180-480 (90-320 por ciclo); DTC carboplatina: 3000 (apenas 1 paciente)	NE	ATL	Brock
Knight et al., 2007	32	0 a 20 anos	Cisplatina e/ou carboplatina	DTC cisplatina: 200-700 (45-200 por ciclo); DTC carboplatina: 1700-3240 (540-1700 por ciclo)	NE	ATL com frequências altas, EOAPD, PEATE	ASHA e Brock
Lanvers-Kaminsky et al., 2006	24	0 a 20,3 anos	Cisplatina	DTC cisplatina: 200-480 (100-160 por ciclo)	2 a 4	ATL, EOAT, EOAPD, PEATE	ASHA, Brock e Escala de Muenster
Smits et al., 2006	25	0,5 a 41 meses	Carboplatina	DTC: 560–6580	1 a 9	ATL, EOAT, EOAPD, PEATE	Respostas das EOA pré e pós quimio
Stavroulaki et al., 2001	12	4,6 a 14,5 anos	Cisplatina	50	1	ATL, EOAT, EOAPD	ASHA
Lambert et al., 2008	116	0 a 25 meses	Carboplatina	18,6 mg/kg por ciclo	1 a 6	ATL, EOA, PEATE	NE
Fetoni et al., 2016	104	0 a 17 anos	Cisplatina e/ou carboplatina	DTC cisplatina: 100-1000; DTC carboplatina: 800-13000; DTC de ambos: cisplatina de 40-900 e de carboplatina de 200 a 8000.	NE	ATL, imitancimetria, PEATE	SIOP Boston ototoxicity scale
Lieberman et al., 2016	200	NE	Cisplatina	DTC em média de 647,8 a 668,1	NE	ATL, imitancimetria	NE
Einar-Jon et al., 2011	15	0 a 18 anos	Cisplatina e/ou carboplatina	DTC cisplatina: 58-820; DTC carboplatina: 410-5200	NE	ATL, imitancimetria, EOAT, EOAPD	NE
Weissenstein et al., 2012	27	4,1 a 16,1 anos	Cisplatina	Dose média: 401,9	NE	ATL, EOAE, EOAPD	>20 dB
Bertolini, 2004	120	0 a 17 anos	Cisplatina e/ou carboplatina	DTC cisplatina: 80-800; DTC carboplatina: 400-8000	NE	ATL, EOAPD, PEATE	>20 dB e Brock.
Bhagat et al., 2013	10	3 a 72 meses	Carboplatina	1236–2210	3 a 4	EOAT	NE
Coradini et al., 2007	23	10,4 a 16,1 anos	Cisplatina	DTC cisplatina: 317-575	NE	ATL, imitancimetria, EOAT, EOAPD	NE
Silva et al., 2007	94	1 a 18 anos	Cisplatina e/ou carboplatina	Dose média cisplatina: 78,09; Dose média carboplatina: 330,75	4 ciclos em média	ATL	ASHA, POGT e PAB.
Peleva et al., 2014	306	2 meses a 21,4 anos	Cisplatina e/ou carboplatina	DTC cisplatina: 20-720; DTC carboplatina: 450-14,820	NE	ATL, imitancimetria, EOAT, EOAPD	ASHA
Schmidt et al., 2008	55	4 a 16,4 anos	Cisplatina	DTC média: 391,5	NE	ATL, imitancimetria, EOAT, EOAPD	NE

**Legenda:** ATL-Audiometria Tonal Limiar; EOA-Emissões Otoacústicas; EOAT-Emissões Otoacústicas Transientes; EOAPD-Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção; EOAE- Emissões Otoacústicas Espontâneas; PEATE-Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico; ASHA- American Speech-Language-Hearing Association; POGT- Pediatric Oncology Group Toxicity; PAB- Bilateral Hearing Loss; NE-Não Especificado no artigo; DTC: Dose Total Cumulativa.

**Figura 2.** Resumo dos principais aspectos metodológicos dos artigos selecionados

Referência	Perda auditiva pré tratamento	Perda auditiva logo após tratamento	Seguimento audiológico	Ototoxicidade
Al-Khatib et al., 2010	NE	42% apresentaram PA bilateral (3 leve, 3 moderada, 7 severa a profunda).	Média de 3,4 anos (1,5 a 6,6 anos) realizado com 21 indivíduos: 33% tiveram piora dos limiares bilaterais (4000–8000 Hz), em até 50 dB.	Sim
Al-Noury, 2011	0% (critério de inclusão)	7,6% EOA ausentes com PA nas altas frequências	Mais 3 indivíduos apresentaram PA nas altas frequências	Sim
Amorim et al., 2007	NE	100% presença de EOAT	NE	Não
Berg et al., 1999	2 com PANS	NE	Média de 6 meses (2 a 16). 26% tiveram mudanças adicionais (PANS nas frequências altas)	Sim
Bhagat et al., 2010	NE	40% apresentaram indicativos de ototoxicidade (redução na amplitude das EOAPD em 7996 Hz)	Não teve	Sim
Castelán-Martínez et al., 2014	0% (critério de inclusão)	NE	Média de 254 dias: 56% tiveram PA, sendo 52% de grau moderado a severo	Sim
Clemens et al., 2016	0% (critério de inclusão)	45% de ototoxicidade em indivíduos tratados apenas com cisplatina; 17% dos tratados apenas com carboplatina e 75% dos tratados com ambos agentes	Não teve	Sim
Einarsson et al., 2010	0%	NE	Média de 10,8 a 12,1 semanas (0,3 a 57,3). 40 apresentaram PA (ototoxicidade grau 1-3). Média dos limiares para as frequências de 3 a 8 kHz foi de 66,9 e 74,8 para a melhor e pior orelha, respectivamente.	Sim
Knight et al., 2007	0%	62,5% adquiriram ototoxicidade bilateral durante o tratamento, e 81,3% apresentaram redução bilateral das amplitudes das EOAPD. Dos 17 indivíduos com audiometria de altas frequências 94,1% tiveram ototoxicidade bilateral.	Não teve	Sim
Lanvers-Kaminsky et al., 2006	0%	6 apresentaram PANS após o 1º ciclo de cisplatina (doses cumulativas: 120-160 mg/m <sup>2</sup> ). 4 desenvolveram ototoxicidade após o 2º e 2 após o 3º ciclo de cisplatina (doses cumulativas: 200-320 mg/m <sup>2</sup> e 360 mg/m <sup>2</sup> ).	Não teve	Sim
Smits et al., 2006	0%	0%	Média de 25 meses (1 a 94). Sem alterações.	Não
Stavroulaki et al., 2001	16% apresentaram PANS leve simétrica em 6 e 8 kHz. Todos com EOA presentes.	50% tiveram piores limiares na ATL (4 a 8 kHz); Piora nas respostas das EOAT (em 4 kHz) e das DPOAE (em 3 kHz)	Não teve	Sim
Lambert et al., 2008	5,60% de PA	NE	Média de 40 meses (3-127). Sem alterações.	Não
Fetoni et al., 2016	0%	25% dentre todos os indivíduos desenvolveram PA	Média de 22 meses. PA progressiva em 8,6%. 12,5% apresentaram PANS de grau 2 ou mais.	Sim
Lieberman et al., 2016	NE	De 41,9% a 47,3% apresentaram PA, principalmente PANS bilateral e simétrica.	Não teve	Sim
Einar-Jon et al., 2011	Não avaliado	Não avaliado	Média de 9,1 anos (0,8-16,5). 20% apresentaram PA a partir de 3 kHz de grau leve a severo	Sim
Weissenstein et al., 2012	NE	NE	Até 6 meses. 24,1% apresentaram aumento nos limiares auditivos nas altas frequências (4-8 kHz).	Sim
Bertolini, 2004	0%	NE	Média de 112 meses (30–181). Até 2 anos pós quimio: 11%. Mais 2 anos pós quimio: 44%	Sim
Bhagat et al., 2013	NE	Sem diferença nas EOA após 3-4 ciclos	Não teve	Não
Coradini et al., 2007	Não avaliado	Não avaliado	Média 44 meses (28-92). Foram observadas alterações em 22% das EOAT e em 71% das EOAPD.	Sim
Silva et al., 2007	Não avaliado	Não avaliado	A prevalência de perda auditiva foi de 42,5% com uso de ASHA, 40,4% POGT, e 12,8% usando PAB.	Sim
Peleva et al., 2014	NE	48% com PA	Média de 39 meses (6-125). 48% com PA	Sim
Schmidt et al., 2008	0% (critério de inclusão)	NE	Média de 15,6. 100% apresentaram piora dos limiares nas frequências a partir de 2 kHz	Sim

**Legenda:** ATL-Audiometria Tonal Limiar; EOA-Emissões Otoacústicas; EOAT-Emissões Otoacústicas Transientes; EOAPD-Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção; PA-Perda Auditiva; PANS-Perda Auditiva Neurosensorial; ASHA- American Speech-Language-Hearing Association; POGT- Pediatric Oncology Group Toxicity; PAB- Bilateral Hearing Loss; NE-Não Especificado no artigo

**Figura 3.** Resumo dos principais resultados dos artigos selecionados

## Análise dos estudos selecionados

Há na literatura uma preocupação quanto aos efeitos ototóxicos em crianças com câncer submetidas ao tratamento quimioterápico à base de platina, visto que a administração destas substâncias pode comprometer a funcionalidade das estruturas do sistema auditivo. Embora apenas 23 estudos contemplaram todos os critérios de inclusão, observou-se nas primeiras etapas da pesquisa, um grande número de artigos verificando os efeitos quimioterápicos na audição.

Em relação aos riscos de viés (Figura 4), todos os estudos incluídos apresentaram falhas metodológicas em pelo menos um critério avaliado. Foi observado, em todos os estudos, alto risco de viés nos critérios de

randomização, ocultação de alocação, cegamento de participantes e cegamento de avaliadores de desfecho, o que pode ser justificado pelo tipo de população avaliada e tratamento realizado. No que diz respeito ao critério de desfechos incompletos, todos os estudos apresentaram baixo risco de viés, uma vez que foi apresentada justificativa para todas as perdas de dados, sendo que os desfechos perdidos não influenciaram no tamanho do efeito observado. Para o critério relato de desfecho seletivo, cinco estudos apresentaram risco incerto de viés, já que as informações foram insuficientes para permitir o julgamento. Nove estudos apresentaram outras fontes de viés, sendo que a principal foi a ausência de informações quanto ao uso de medicamentos concomitantes.

Referência	Randomização	Ocultação de alocação	Cegamento de participantes	Cegamento de avaliadores de desfecho	Desfechos incompletos	Relato de desfecho seletivo	Outras fontes de viés
Al-Khatib et al., 2010	-	-	-	-	+	?	?
Al-Noury, 2011	-	-	-	-	+	+	+
Amorim et al., 2007	-	-	-	-	+	+	-
Berg et al., 1999	-	-	-	-	+	+	+
Bhagat et al., 2010	-	-	-	-	+	+	?
Castelán-Martínez et al., 2014	-	-	-	-	+	+	+
Clemens et al., 2016	-	-	-	-	+	+	+
Einarsson et al., 2010	-	-	-	-	+	+	+
Knight et al., 2007	-	-	-	-	+	+	?
Lanvers-Kaminsky et al., 2006	-	-	-	-	+	+	+
Smits et al., 2006	-	-	-	-	+	+	+
Stavroulaki et al., 2001	-	-	-	-	+	+	?
Lambert et al., 2008	-	-	-	-	+	?	+
Fetoni et al., 2016	-	-	-	-	+	+	+
Liberman et al., 2016	-	-	-	-	+	?	+
Einar-Jon et al., 2011	-	-	-	-	+	+	?
Weissenstein et al., 2012	-	-	-	-	+	+	?
Bertolini, 2004	-	-	-	-	+	?	?
Bhagat et al., 2013	-	-	-	-	+	+	?
Coradini et al., 2007	-	-	-	-	+	+	-
Silva et al., 2007	-	-	-	-	+	+	+
Peleva et al., 2014	-	-	-	-	+	?	+
Schmidt et al., 2008	-	-	-	-	+	+	+
<b>Legenda:</b>	Baixo risco (+)	Alto risco (-)	Risco incerto (?)				

Figura 4. Análise do risco de viés dos artigos selecionados

## Drogas quimioterápicas e tipos de tumores

Quanto à droga utilizada no tratamento quimioterápico, nove estudos (39,13%) avaliaram o efeito da cisplatina exclusivamente<sup>12,20-27</sup>, com doses variando de 50 a 160 mg/m<sup>2</sup> por ciclo (ciclos entre 1 e 6); cinco estudos (21,74%) avaliaram somente a carboplatina<sup>28-32</sup>, com dosagem variando de 322 a 2210 mg/m<sup>2</sup> por ciclo (ciclos entre 1 e 9) e nove estudos (39,13%) avaliaram os efeitos da cisplatina e/ou da carboplatina<sup>4,8,33-39</sup>. Dos estudos com cisplatina e/ou carboplatina, a maioria não menciona o número de ciclos e/ou as doses de cada uma das drogas por ciclo; a dose total cumulativa da cisplatina variou entre 20 a 1000 mg/m<sup>2</sup> e da carboplatina de 104 a 15.550 mg/m<sup>2</sup>.

Quanto aos tipos de tumor incluídos, cinco estudos (21,74%) se restringiram a estudar apenas indivíduos com diagnóstico de retinoblastoma<sup>28-32</sup>. Os demais estudos consideraram vários outros tipos de tumores, sendo os mais comuns: neuroblastoma, meduloblastoma, osteosarcoma, hepatoblastoma, sarcoma, carcinoma, glioma, tumor do sistema nervoso central e tumor de células germinativa.

## Características metodológicas

O número amostral foi bem variável, sendo que foi observado desde estudos que avaliaram apenas 10 indivíduos<sup>31,32</sup>, até estudos que avaliaram 451 indivíduos<sup>38</sup> (80,72 ± 109,99).

Quanto ao sexo, apenas dois estudos<sup>4,30</sup> não mencionaram a distribuição dos participantes. A maioria incluiu crianças e adolescentes de ambos os sexos, com distribuição semelhante (média do número de indivíduos do sexo feminino por estudo: 39,8 ± 57,6; sexo masculino: 35,95 ± 55,4).

A idade média no diagnóstico também variou consideravelmente entre os diversos estudos; de sete meses<sup>28</sup> até 12,3 anos<sup>22</sup>.

Considerando que o objetivo da presente pesquisa foi verificar os efeitos da quimioterapia por cisplatina e carboplatina no sistema auditivo de crianças e/ou adolescentes com câncer, houve uma tendência de que os estudos selecionados fossem longitudinais, avaliando os indivíduos antes, durante e/ou após a quimioterapia, sendo que o seguimento após quimioterapia variou entre um mês a 127 meses. Apenas cinco estudos realizaram a avaliação somente após o tratamento quimioterápico<sup>4,22,27,29,36</sup>.

Dentre os estudos, diferentes métodos foram empregados para compor a avaliação audiológica.

Uma vez que a faixa etária avaliada era ampla, incluindo às vezes crianças muito pequenas, o método para avaliação auditiva precisava adequar-se às possibilidades de resposta da criança; por isso, para alguns dos estudos, foi necessário utilizar procedimentos objetivos e/ou subjetivos<sup>8,12,20,28,30,33,39</sup>.

Quatro estudos utilizaram apenas a audiometria tonal (convencional, condicionada ou com reforço visual)<sup>4,26,35,38</sup>, e apenas um estudo considerou a avaliação da audiometria de altas frequências<sup>33</sup>.

A imitanciometria, embora utilizada em boa parte dos estudos<sup>12,20,24,27,28,31,35</sup>, foi realizada principalmente com a finalidade de descartar possíveis alterações de orelha média que pudessem comprometer os resultados dos outros procedimentos, principalmente das Emissões Otoacústicas (EOA).

Dentre os 17 estudos que avaliaram o funcionamento auditivo por meio das EOA, apenas um estudo utilizou EOA espontâneas<sup>25</sup>. Três estudos utilizaram EOA com estímulo transiente (EOAT)<sup>20,29,32</sup>, três utilizaram Emissões Otoacústicas evocadas - Produto de Distorção (EOAPD)<sup>8,31,33</sup>, oito utilizaram ambos os procedimentos<sup>12,21-24,28,36,37</sup>; em dois estudos não foi especificado o tipo de estímulo utilizado<sup>30,34</sup>.

As EOA, além de ser um método objetivo, alternativo à avaliação auditiva comportamental, alguns autores justificaram a inclusão deste procedimento pelo seu potencial de avaliar a função das células ciliadas externas em pacientes submetidos à quimioterapia, podendo fornecer evidências precoces de danos cocleares, antes mesmo da ocorrência de alterações nos limiares auditivos obtidos pela audiometria tonal<sup>22,32,36,39</sup>.

Alguns estudos também incluíram a avaliação do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE)<sup>8,12,20,28,30,33,39</sup>, no entanto a empregabilidade deste procedimento foi principalmente para estimar o limiar psicoacústico de bebês e crianças muito pequenas, que não são capazes de responder para avaliações comportamentais. Dentre os sete estudos que utilizaram o PEATE<sup>8,12,20,21,28,33,39</sup>, apenas um descreveu os achados desta avaliação<sup>20</sup>.

Além da diversidade de procedimentos, também se notou uma diversidade de critérios utilizados para classificação das perdas auditivas e/ou detecção de ototoxicidade. Dois estudos consideraram como perda auditiva limiares auditivos superiores a 20 dB NA, sem mencionar nenhum outro critério específico<sup>24,25</sup>. Outros estudos também utilizaram 20 dB NA como critério de perda auditiva, mas incluíram critérios específicos para

identificar a presença de ototoxicidade, tais como: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*<sup>26</sup>; sistema de graduação de *Brock*<sup>8,35</sup>; critério da *ASHA*, referente à ototoxicidade<sup>19,34,37</sup>; critério de *Munster*<sup>38</sup>; escala de ototoxicidade *SIOP Boston*<sup>39</sup>; comparação entre diversos critérios (*ASHA, Brock, Munster, POGT, PAB*)<sup>4,12,33</sup>. Além disso, dez estudos não especificaram o critério utilizado para classificar a perda auditiva e/ou a presença de ototoxicidade<sup>20,22,23,27-32,36</sup>.

A ausência deste critério para classificação da perda auditiva por ototoxicidade pode ser justificada pela variedade de métodos utilizados na avaliação audiológica, uma vez que a não realização de audiometria tonal limiar inviabiliza o uso de muitos destes critérios padronizados, já que a maioria deles se baseia nos limiares auditivos e/ou na evolução ao longo do tempo.

Uma recente revisão da literatura sobre o assunto<sup>40</sup> avaliou os critérios mais comumente utilizados para ototoxicidade, discutindo seus benefícios e limitações. Os autores observaram que são usados critérios diversos nos vários estudos, incluindo alguns dos verificados no presente estudo: *ASHA, Brock, Munster, SIOP*, entre outros. Os autores concluíram que os diferentes critérios de ototoxicidade resultam em diferentes prevalências e graus de perda auditiva, o que pode resultar em diferentes condutas médicas. Além disso, foi enfatizada a necessidade de pesquisas adicionais sobre o assunto, ressaltando a importância da adoção de um critério consensual para acompanhamento de regimes quimioterápicos, assim como a inclusão da audiometria de altas frequências (>8 kHz) e/ou da avaliação auditiva por meio de EOA.

## Resultados da avaliação audiológica e ocorrência de ototoxicidade

As diferenças metodológicas entre os estudos (diferentes procedimentos audiológicos, momentos de avaliação, assim como a utilização de diferentes critérios de classificação) resultaram em uma grande variabilidade entre os 23 estudos. Apesar disto, no que se refere à prevalência ou incidência de perda auditiva, pode-se concluir que a maioria dos estudos (82,6%) verificou a ocorrência de ototoxicidade em crianças e adolescentes submetidos ao tratamento com medicamentos à base de platina.

Dentre os 19 estudos que verificaram efeitos ototóxicos durante ou após o tratamento com os agentes antineoplásicos utilizados, nove incluíram apenas a

cisplatina, enquanto os demais estudaram cisplatina e/ou carboplatina.

Em relação à cisplatina, observou-se que o comprometimento auditivo já pôde ser verificado logo após a primeira dose de quimioterapia, com ausência ou diminuição das EOA em 7,6% dos indivíduos<sup>24</sup>, bem como mudanças significativas dos limiares auditivos nas frequências altas, além de diminuição das EOA, em aproximadamente 50% dos indivíduos<sup>21</sup>.

De forma semelhante, outro estudo identificou que 25% dos indivíduos já apresentaram perda auditiva neurossensorial logo após o 1º ciclo de cisplatina (doses cumulativas de 120 a 160 mg/m<sup>2</sup>). Além disso, 16,6% dos indivíduos desenvolveram perda auditiva após o 2º ciclo de cisplatina (doses cumulativas de 200 a 320 mg/m<sup>2</sup>) e 8,3% dos indivíduos apresentaram perda auditiva após o 3º ciclo de cisplatina (doses cumulativas de 360 mg/m<sup>2</sup>)<sup>12</sup>.

Além do efeito imediato, outros estudos destacaram que o surgimento da perda auditiva pode ocorrer mesmo após a finalização do tratamento com cisplatina, justificando a importância do monitoramento audiológico mesmo após o fim do tratamento. Um dos estudos analisados na presente revisão observou que 26% dos indivíduos apresentaram perda auditiva neurossensorial nas frequências altas, sendo que o aparecimento se iniciou de um a 60 meses após o fim da quimioterapia, não dependendo da dosagem de cisplatina individual ou cumulativa<sup>20</sup>. Outros três estudos também verificaram porcentagens de alterações variando entre 24 e 100%, após 6 até 44 meses, sendo a perda auditiva prioritariamente neurossensorial, bilateral e simétrica<sup>22,23,25-27</sup>.

Quanto aos estudos que avaliaram a carboplatina e/ou a cisplatina, todos verificaram efeitos ototóxicos da(s) droga(s), sendo encontrada prevalência de alterações auditivas variando de 17 a 94%<sup>4,8,33-39</sup>, incluindo diminuição de amplitude de EOA e/ou perdas auditivas de graus variados, envolvendo principalmente as frequências altas.

Dois destes estudos ainda especificaram a prevalência de alterações relacionando com cada droga<sup>38,39</sup>. O primeiro estudo verificou 45% de alterações em indivíduos tratados apenas com cisplatina; 17% dos tratados apenas com carboplatina e 75% dos tratados com ambos os agentes<sup>38</sup>. Já o segundo estudo observou prevalência de 25% dos tratados só com cisplatina; 19% dos tratados só com carboplatina e 35% dos indivíduos que fizeram tratamento combinado (cisplatina e carboplatina)<sup>39</sup>. Apesar das

diferentes prevalências, observou-se que a carboplatina apresentou um menor efeito ototóxico, seguido pela cisplatina, sendo que o uso combinado das duas substâncias apresentou maior poder ototóxico em virtude do seu efeito sinérgico.

Nem todos os estudos descreveram sistematicamente as características da perda auditiva em crianças com câncer, em virtude dos diferentes procedimentos metodológicos/critérios de classificação empregados, conforme já mencionado. No entanto, dentre os estudos que descreveram estas variáveis, observou-se que os perfis audiológicos foram muito semelhantes após o tratamento quimioterápico. Observou-se prevalência da perda auditiva neurossensorial<sup>12, 20,21,27,39</sup>, de grau leve a moderada, bilateral e simétrica na maioria dos casos<sup>21,27</sup>, acometendo principalmente as frequências altas<sup>12, 20-23,25,36</sup>, embora alguns estudos também observaram presença de perda auditiva de grau severo em alguns pacientes<sup>8,26,36,39</sup>.

A análise da audiometria em altas frequências (entre 9 e 16 kHz), que foi utilizada em apenas um estudo, mostrou 94,1% de ototoxicidade bilateral nesta faixa de frequência<sup>33</sup>. De maneira semelhante, os estudos demonstraram diminuição da amplitude das respostas das EOA, tanto por estímulo transiente quanto por produto de distorção, sendo que as frequências altas se mostraram mais sensíveis à ação ototóxica<sup>21,22,24,31,33</sup>. A análise das respostas das EOA foi compatível com os resultados apresentados na audiometria tonal<sup>20,24</sup>, sendo que este dado enfatiza que as regiões basais da cóclea são as mais afetadas<sup>33</sup>.

É descrito na literatura que os compostos à base de platina afetam primeiramente as células ciliadas externas da região basal da cóclea, sendo este o motivo do acometimento inicial das frequências acima de 4000 Hz<sup>24,31</sup>.

No que tange à análise da via auditiva em tronco encefálico, o único estudo que descreveu este achado (registrado em sete pacientes) observou aumento da latência da onda V na intensidade de 20 dBnNA em um indivíduo, sugerindo uma disfunção coclear, e aumento dos interpicos em dois indivíduos, sugerindo uma desaceleração da condução neural ao longo do nervo auditivo. Este é o único estudo, dentre os selecionados na presente revisão, que destaca a possibilidade de alteração retrococlear em decorrência da cisplatina<sup>20</sup>.

Desta forma, estudos futuros são necessários considerando a análise da integridade das vias auditivas por meio do PEATE, avaliando também a possibilidade de

neurotoxicidade frente à utilização dos medicamentos quimioterápicos.

Cinco estudos avaliaram apenas indivíduos com retinoblastoma e tratados apenas com carboplatina<sup>28-32</sup>. Dentre eles, apenas um estudo observou redução das EOAPD na frequência de 7996 Hz em 40% dos indivíduos, sendo indicativo de ototoxicidade<sup>31</sup>; nos outros quatro estudos não foram observados efeitos ototóxicos decorrentes da quimioterapia<sup>28-30,32</sup>. Alguns outros estudos têm relatado que somente a carboplatina pode não ocasionar alterações nas vias auditivas<sup>8,36</sup>, porém, doses cumulativas altas são potencialmente ototóxicas<sup>31</sup>.

Ao observar as doses cumulativas dentre esses cinco estudos<sup>28-32</sup>, não foi observada administração de doses elevadas no estudo que observou ototoxicidade<sup>31</sup> em comparação aos demais<sup>28-30,32</sup>. Assim, embora inúmeros outros fatores podem ter interferido nesses resultados, não se pode descartar a influência de que mesmo dosagens pequenas podem comprometer a funcionalidade das células ciliadas da cóclea.

No caso de crianças com retinoblastoma, um dos estudos ainda destacou a prioridade da detecção precoce da ototoxicidade, uma vez que muitas crianças são diagnosticadas após apresentar deficiência visual. Se o potencial ototóxico for identificado no momento oportuno, a dosagem de carboplatina e/ou de outros fármacos pode ser modificada para evitar a deterioração coclear adicional, considerando que os impactos negativos da perda auditiva podem ser ainda mais agressivos em uma criança com deficiência visual<sup>28</sup>.

Dentre os fatores mais destacados como de maior risco para desenvolver perda auditiva induzida por platina, pode-se citar o diagnóstico de osteossarcoma<sup>26</sup> e a dosagem cumulativa de cisplatina<sup>8,20,22,27</sup>, maior do que 400 mg/m<sup>2</sup><sup>26</sup>, embora dosagens superiores à 200 mg/m<sup>2</sup> já tenham se mostrado ototóxicas<sup>12</sup>. Foi mencionada também a influência do fator idade, bem como o uso concomitante da furosemida<sup>38</sup>.

Considerando isto, é fundamental que o monitoramento audiológico seja realizado nesta população, antes, durante e após o tratamento, enfatizando a necessidade também do seguimento de longo prazo.

O monitoramento auditivo pode auxiliar na tomada de decisão em relação ao tratamento propriamente dito e/ou para a determinação de intervenções clínicas apropriadas para cada caso, buscando minimizar possíveis impactos negativos da perda auditiva para a linguagem, escolaridade e qualidade de vida destes indivíduos.

Com relação aos procedimentos avaliativos, deve-se adequar o instrumento às possibilidades de resposta da criança. Porém, sempre que possível, a realização da audiometria tonal liminar é desejável, já que na maioria das vezes, os limiares auditivos são o padrão-ouro para o monitoramento de ototoxicidade dentro dos diversos critérios disponíveis.

Além disso, a inclusão das EOA e/ou da audiometria de altas frequências (>8 kHz) é fundamental, já que são recursos clínicos capazes de demonstrar possíveis comprometimentos auditivos, antes mesmo de ser observada qualquer alteração na audiometria tonal convencional, já que o dano se inicia pela região basal da cóclea.

Neste estudo não foram discutidos o possível papel genético na determinação da ototoxicidade bem como a utilização de otoprotetores para as perdas auditivas nesta população. Futuros estudos sobre o assunto devem ser realizados, aprofundando o conhecimento a respeito destas questões específicas.

## CONCLUSÃO

Os estudos demonstraram alta incidência de perda auditiva neurosensorial, principalmente nas frequências altas, bem como ausência ou diminuição da amplitude das respostas das EOA, sugerindo importante comprometimento coclear, principalmente nas regiões basais da cóclea, que pode ser desencadeado já após a primeira dose da quimioterapia, sendo que a carboplatina parece ter menor efeito ototóxico que a cisplatina.

Os efeitos da ototoxicidade nas vias auditivas centrais ainda não estão claras, sendo que a avaliação da integridade do sistema nervoso auditivo central após quimioterapia deve ser considerada em pesquisas futuras.

Faz-se necessária a elaboração de protocolos específicos para a identificação da perda auditiva, levando-se em consideração a idade dos indivíduos e, conseqüentemente, os procedimentos audiológicos a serem utilizados. Tal aspecto auxiliaria na adoção de critérios específicos para a identificação de ototoxicidade, o que facilitaria o monitoramento audiológico, a comparação entre os diferentes estudos e as condutas médicas.

## REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância

Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>.

2. DeVita VT Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 2008;68(21):8643-53.
3. Warwick GP. The mechanism of action of alkylating agents. *Cancer Res.* 1963;23:1315-33.
4. Silva AM, Latorre MRDO, Cristofani LM, Odone Filho V. The prevalence of hearing loss in children and adolescents with cancer. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007;73(5):608-14.
5. van As JW, van den Berg H, van Dalen EC. Medical interventions for the prevention of platinum-induced hearing loss in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;CD009219.
6. Rybak LP, Whitworth CA. Ototoxicity: therapeutic opportunities. *Drug Discov Today.* 2005;10(19):1313-21.
7. van As JW, van den Berg H, van Dalen EC. Platinum-induced hearing loss after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug 3;CD010181.
8. Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, Raquin MA, Izzi G, Corradini N et al. 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.
9. Almeida EOC, Umeoka WG, Viera RC, Moraes FI. High frequency audiometric study in cancer-cured patients treated with cisplatin. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008;74(3):382-90.
10. Stöhr W, Langer T, Kremers A, Bielack S, Lamprecht-Dinnesen A, Frey E et al. Cisplatin-induced ototoxicity in osteosarcoma patients: a report from the late effects surveillance system. *Cancer Invest.* 2005;23(3):201-7.
11. Li Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in children: in influence of age and cumulative dose. *Eur. J. Cancer.* 2004;40(16):2445-51.
12. Lanvers-Kaminsky C, Krefeld B, Dinnesen AG, Deuster D, Seifert E, Würthwein G 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(2):183-93.
13. Dean JB, Hayashi SS, Albert CM, King AA, Karzon R, Hayashi RJ. Hearing loss in pediatric oncology

- patients receiving carboplatin-containing regimens. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(2):130-4.
14. Ding D, Allman BL, Salvi R. Review: ototoxic characteristics of platinum antitumor drugs. *Anat Rec (Hoboken)*. 2012;295(11):1851-67.
  15. Stern JN, Bunin N. Prospective study of carboplatin-based chemotherapy for pediatric germ cell tumors. *Med Pediatr Oncol*. 2002;39(3):163-7.
  16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):264-9.
  17. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007;15(3):508-11.
  18. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence. Março de 2009. Disponível em: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>. Acesso em: 01 de Agosto de 2016.
  19. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
  20. Berg AL, Spitzer JB, Gamin JH. Ototoxic impact of cisplatin in pediatric oncology patients. *Laryngoscope*. 1999;109(11):1806-14.
  21. 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(1):47-57.
  22. Coradini PP, Cigana L, Selistre SG, Rosito LS, Brunetto AL. Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(6):355-60.
  23. Schmidt CM, Knief A, Lajosch AK, Deuster D, Zehnhoff-Dinnesen A. Left-right asymmetry in hearing loss following cisplatin therapy in children--the left ear is slightly but significantly more affected. *Ear Hear*. 2008;29(6):830-7.
  24. Al-Noury K. Distortion product otoacoustic emission for the screening of cochlear damage in children treated with cisplatin. *Laryngoscope*. 2011;121(5):1081-4.
  25. Weissenstein A, Deuster D, Knief A, Zehnhoff-Dinnesen AA, Schmidt CM. Progressive hearing loss after completion of cisplatin chemotherapy is common and more pronounced in children without spontaneous otoacoustic emissions before chemotherapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(1):131-6.
  26. Castelán-Martínez OD, Jiménez-Méndez R, Rodríguez-Islas F, Fierro-Evans M, Vázquez-Gómez BE, Medina-Sansón A et al. Hearing loss in Mexican children treated with cisplatin. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(9):1456-60.
  27. Liberman PH, Goffi-Gomez MV, Schultz C, Novaes PE, Lopes LF. Audiological profile of patients treated for childhood cancer. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82(6):623-9.
  28. Smits C, Swen SJ, Goverts ST, Moll AC, Imhof SM, Meeteren AYNS. Assessment of hearing in very young children receiving carboplatin for retinoblastoma. *Eur J Cancer*. 2006;42(4):492-500.
  29. Amorim AM, Azevedo MF, Carvalho CAF, Macedo CRPD. Transient otoacoustic emissions in children with retinoblastoma submitted to chemotherapy with carboplatin. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2007;11(4):375-9.
  30. Lambert MP, Shields C, Meadows AT. A retrospective review of hearing in children with retinoblastoma treated with carboplatin-based chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(2):223-6.
  31. Bhagat SP, Bass JK, White ST, Qaddoumi I, Wilson MW, Wu J et al. Monitoring carboplatin ototoxicity with distortion-product otoacoustic emissions in children with retinoblastoma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(10):1156-63.
  32. Bhagat SP, Bass JK, Qaddoumi I, Brennan R, Wilson M, Wu J et al. Time-frequency analysis of transient-evoked otoacoustic emissions in children exposed to carboplatin chemotherapy. *Audiol Neurootol*. 2013;18(2):71-82.
  33. Knight KR, Kraemer DF, Winter C, Neuwelt AE. 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):1190-5.
  34. Al-Khatib T, Cohen N, Carret AS, Daniel S. Cisplatin ototoxicity in children, long-term follow up. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(8):913-9.
  35. Einarsson EJ, Petersen H, Wiebe T, Fransson PA, Grenner J, Magnusson M et al. Long term hearing degeneration after platinum based chemotherapy in childhood. *Int J Audiol*. 2010;49(10):765-71.

36. Einar-Jon E, Trausti O, Asgeir H, Christian M, Thomas W, Máns M et al. Hearing impairment after platinum-based chemotherapy in childhood. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(4):631-7.
37. Peleva E, Emami N, Alzahrani M, Bezdjian A, Gurberg J, Carret A et al. Incidence of platinum-induced ototoxicity in pediatric patients in Quebec. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(11):2012-7.
38. Clemens E, Vries AC, Pluijm SF, Am Zehnhoff-Dinnesen A, Tissing WJ, Loonen JJ et al. Determinants of ototoxicity in 451 platinum-treated Dutch survivors of childhood cancer: A DCOG late-effects study. *Eur J Cancer*. 2016;69:77-85.
39. Fetoni AR, Ruggiero A, Lucidi D, De Corso E, Sergi B, Conti G et al. Audiological monitoring in children treated with platinum chemotherapy. *Audiol Neurootol*. 2016;21(4):203-11.
40. Waissbluth S, Peleva E, Daniel SJ. Platinum-induced ototoxicity: a review of prevailing ototoxicity criteria. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(3):1187-96.

### Errata

No artigo, “Efeitos do tratamento quimioterápico no sistema auditivo de crianças com câncer: revisão sistemática da literatura”, com número DOI: 10.1590/1982-0216/202022213919, publicado no periódico *Revista Cefac* 2020;22(2):e13919, no nome da autora (página 1):

#### Onde se lia:

**Nila Barbardes Lopes**

#### Leia-se:

**Nila Bernardes Lopes**