

# Medicações ototóxicas utilizadas no tratamento oncológico pediátrico: uma revisão sistemática

## Ototoxic medications used in treating pediatric cancer: a systematic review

Érica Alessandra Caldas<sup>1</sup>, Rosane da Silva Dias<sup>1</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Fazer um levantamento dos medicamentos ototóxicos utilizados no tratamento do câncer pediátrico, apontar os danos das drogas para o sistema auditivo e os métodos utilizados na identificação destes danos nessa população. **Estratégia de pesquisa:** Foram utilizados periódicos nacionais e internacionais pertinentes ao assunto, acessados eletronicamente em bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde - MS, PubMed, Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações, que envolvessem a população pediátrica com histórico de tratamento oncológico, publicados entre 2007 e 2016, e no Banco de Teses e Dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. **Crítérios de seleção:** Foram selecionados estudos que contemplassem os seguintes critérios: estudos observacionais nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola e resumos disponíveis que informassem o método de avaliação do dano auditivo. **Resultados:** A amostra final resultou em 12 artigos. Destes, a audiometria tonal limiar foi o método de avaliação auditiva mais utilizado, estando presente em 10 (84,61%) dos estudos, seguido das emissões otoacústicas (46,15%). Todos os estudos foram desenvolvidos com pacientes que fizeram uso de cisplatina ou derivados da platina e, quanto ao dano auditivo, apenas 1 dos estudos incluídos não relatou presença de alteração na população estudada. **Conclusão:** Os derivados da platina expressam papel importante no tratamento do câncer em diversos níveis e são os agentes ototóxicos mais citados em pesquisas. A cóclea é o local mais afetado, mais especificamente as células ciliadas externas. Os métodos de investigação da alteração auditiva mais utilizados são a audiometria tonal limiar e as emissões otoacústicas.

**Palavras-chave:** Neoplasias; Toxicidade; Criança; Perda auditiva; Tratamento farmacológico

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of the present study was to perform a literature review on ototoxic medications used for the treatment of childhood cancer and determine the harm caused by such drugs to the auditory system as well as the methods used to identify this harm. **Search strategy:** The electronic databases of the Virtual Health Library (Brazilian Health Ministry), PubMed, Brazilian Digital Library of Theses and Dissertations, and Databank of Theses and Dissertations of the *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES [Brazilian Coordination for the Advancement of Higher Education Personnel]) were searched for relevant national and international papers involving the pediatric population with a history of treatment for cancer published between 2007 and 2016. **Selection criteria:** Observational studies published in Portuguese, English or Spanish with abstracts available and that informed the method for assessing hearing damage. **Results:** The final sample consisted of 12 articles. Pure-tone threshold audiometry was the used in ten (84.61%) of the studies and otoacoustic emissions were investigated in 46.15%. All studies involved patients who made use of cisplatin or platinum derivatives. Only one of the studies included in the present review reported no changes in hearing in the population studied. **Conclusion:** Platinum derivatives play an important role in the treatment of cancer and are the most widely cited ototoxic agents in studies. The cochlea is the most affected site, specifically the outer hair cells. The most widely used methods for assessing altered hearing are pure-tone threshold audiometry and otoacoustic emissions.

**Keywords:** Neoplasms; Toxicity; Child; Hearing loss; Drug therapy

Trabalho realizado no Departamento de Fonoaudiologia, Universidade Ceuma – UNICEUMA – São Luís (MA), Brasil.

<sup>1</sup>Universidade Ceuma - UNICEUMA – São Luís (MA), Brasil.

**Conflito de Interesses:** Não.

**Contribuição dos autores:** EAC foi responsável pelo desenho do estudo, aquisição de dados, análise de dados e redação do artigo; RSD foi responsável pelo desenho do estudo e análise de dados.

**Financiamento:** Nada a declarar.

**Autor correspondente:** Érica Alessandra Caldas. E-mail: ericaacaldas@hotmail.com

**Recebido:** Maio 23, 2018; **Aceito:** Setembro 27, 2018

## INTRODUÇÃO

Atualmente, a população pediátrica nos países em desenvolvimento chega a 50% e a proporção do câncer infantil representa de 3% a 10% do total de neoplasias, proporção esta que diminui nos países desenvolvidos, chegando a mais ou menos 1%<sup>(1)</sup>.

Além dos cânceres característicos da região de cabeça e pescoço, outros tipos de também podem levar à perda auditiva (PA), em razão dos tratamentos que envolvem a utilização de medicamentos ototóxicos.

De acordo com a *American Speech-Language-Hearing Association* - ASHA existem, no mercado, mais de 200 medicamentos ototóxicos, dentre eles, certos antibióticos aminoglicosídicos e drogas, como a cisplatina e carboplatina<sup>(2)</sup>.

No tratamento do câncer, são encontrados medicamentos de diferentes classes, aminoglicosídeos, agentes antineoplásicos, antibióticos, anti-inflamatórios não esteroidais, diuréticos e anti-hipertensivos e alguns deles são considerados ototóxicos<sup>(3)</sup>. Os medicamentos derivados da platina são os mais devastadores e apresentam, como efeitos colaterais, náuseas, vômitos, nefrotoxicidade, mielossupressão e ototoxicidade, quando utilizados em doses cumulativas acima de 360 mg/m<sup>2</sup><sup>(4)</sup>. O dano auditivo é irreversível e, quando o tratamento é continuado, a perda progredirá para as frequências baixas, devido ao avanço da lesão na parte apical da cóclea e células ciliadas internas (CCI), podendo levar a um alto grau de comprometimento auditivo, incluindo as frequências da fala<sup>(5,6)</sup>.

A alteração auditiva decorrente dos tratamentos de câncer por meio de medicamentos ototóxicos acomete pacientes de diferentes idades e, por esta razão, é importante que esses pacientes sejam submetidos a um acompanhamento com testes audiológicos antes de o tratamento ser iniciado, durante e depois do tratamento.

Conhecer os medicamentos que causam ototoxicidade, utilizados no protocolo de tratamento do câncer, é de extrema importância, assim como os tipos de avaliação auditiva aplicados nessa população. Monitorar o indivíduo em tratamento com medicação ototóxica é possibilitar a detecção precoce da perda auditiva e, quando houver possibilidade, criar formas para que a audição seja preservada, ou minimizar os efeitos que a perda auditiva podem causar na qualidade de vida do paciente<sup>(7)</sup>.

## OBJETIVOS

A presente revisão buscou responder aos seguintes questionamentos: a) quais os medicamentos ototóxicos utilizados no tratamento do câncer na população pediátrica mais estudados na literatura? b) qual o dano gerado por essas drogas no sistema auditivo? c) quais os métodos mais utilizados para identificar os danos auditivos provocados por essas drogas?

Sendo assim, esta revisão poderá servir como recurso para os profissionais de saúde, melhorando a compreensão da ototoxicidade e dos métodos de avaliação auditiva utilizados em pacientes nessa condição, durante os programas de monitoramento auditivo.

## ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Trata-se de um trabalho de revisão sistemática da literatura, com triagem de pesquisas de acordo com as etapas metodológicas propostas pelo *Preferred Report Items for Systematics Reviews and Meta Analyses*-PRISMA. Foram utilizados periódicos nacionais e internacionais pertinentes ao assunto, acessados eletronicamente em bases da BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), PubMed (*US National Library of Medicine*), BDTD (Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações) e CAPES (Banco de Teses e Dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento do Pessoal de Nível Superior).

A pesquisa foi realizada por meio dos seguintes descritores, a partir de buscas na plataforma DECS (Descritores em Ciências da Saúde): “toxicidade”, “perda auditiva”, “antineoplásicos”, “antibióticos antineoplásicos”, “oncologia”, “antimetabólitos”, “criança”, e utilizando o operador booleano “e” para associação dos descritores “toxicidade” e “perda auditiva”, “perda auditiva” e “antineoplásicos”, “perda auditiva” e “antibióticos antineoplásicos”, “perda auditiva” e “oncologia” e “perda auditiva” e “antimetabólitos”. Como estratégia de controle de viés, entrou-se em contato com autores, via *email*, para consultar a existência de outras pesquisas realizadas e ainda não publicadas. Uma vez finalizada a seleção dos artigos, procedeu-se à revisão de suas referências bibliográficas, com o intuito de captar outros estudos não identificados.

## CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Os estudos encontrados foram selecionados por dois avaliadores independentes. A partir de uma leitura criteriosa, consideraram-se elegíveis aqueles artigos que, pela leitura do título e/ou do resumo, contemplavam os seguintes critérios: estudos observacionais que envolvessem a população pediátrica com histórico de tratamento oncológico, publicados entre 2007 e 2016, nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola, resumos disponíveis e que informassem o método de avaliação do dano auditivo. A identificação dos critérios de elegibilidade não foi possível mediante leitura do título e resumo. Portanto, procedeu-se à leitura completa do artigo.

Excluíram-se os artigos que não permitiram o acesso ao texto completo, artigos duplicados, estudos laboratoriais, artigos de opinião/autoridade, série de casos, relatos de caso e estudos de revisão.

## ANÁLISE DOS DADOS

Com o intuito de auxiliar na visualização dos principais resultados dos artigos selecionados, informações referentes aos autores, ano de publicação, tipo de estudo, tamanho e descrição da amostra, medicamento utilizado, método de avaliação da função auditiva e resultados da avaliação auditiva, os dados foram apresentados em forma de tabela, na sessão Resultados. Como estratégia de controle de viés, entrou-se em contato com autores, via *email*, para consultar a existência de outros estudos realizados e ainda não

publicados. A avaliação dos erros sistemáticos que pudessem caracterizar viés nos estudos incluídos, foi realizada de acordo com os critérios estabelecidos pelas diretrizes STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*)<sup>(8)</sup>, constituído por 22 itens relacionados a informações que deveriam estar presentes no título, resumo, introdução, metodologia, resultados e discussão dos artigos. A iniciativa STROBE foi elaborada por pesquisadores das áreas de epidemiologia, estatística, metodologia científica e por editores de revistas científicas e tem como objetivo disseminar os princípios que devem nortear a descrição de estudos observacionais. Decidiu-se avaliar qualitativamente, com a classificação de “+” dado presente, “-” dado ausente e “?” dado incompleto, de acordo com a presença, ausência, ou dados incompletos do critério estudado.

## RESULTADOS

A partir da utilização dos descritores citados, foi encontrado um total de 1.365 estudos. Após descarte dos resumos duplicados, a leitura dos resumos e a aplicação dos critérios indicados, a amostra final resultou em 12 artigos (Figura 1).

Os dados das características das publicações incluídas com relação a autor, ano publicação, tipo de estudo, tamanho amostral e faixa etária da amostra estão demonstrados na Tabela 1. Os artigos incluídos eram observacionais e datavam de 2007<sup>(9,10)</sup> a 2016<sup>(11)</sup>.

O tamanho amostral dos estudos foi heterogêneo, variando entre 10 e 406 participantes. Quanto ao período de aplicação do teste, foram analisados o período de realização do tratamento quimioterápico e o período de realização do exame audiológico;. Houve predominância de exames realizados após o término do tratamento quimioterápico (57,14%)<sup>(9-14)</sup>. Apenas 3 dos estudos (25,0%)<sup>(9,11,15)</sup> incluíram crianças de até 9 anos de idade, os demais incluíram crianças e adolescentes.

A audiometria tonal limiar (ATL) foi o método de avaliação auditiva mais utilizado, estando presente em 10 (84,61%) dos estudos<sup>(10-19)</sup>, seguido das emissões otoacústicas transientes (EOAT)<sup>(9,10,12,16,20)</sup> e emissões otoacústicas produto de distorção (EOAPD)<sup>(10,12,16,18,20)</sup> (46,15%).

Os 4 estudos<sup>(10-13)</sup> que utilizaram a timpanometria como método de avaliação, usaram o teste apenas como uma forma de exclusão de pacientes com alteração de orelha média, alteração esta que não é uma característica da ototoxicidade.

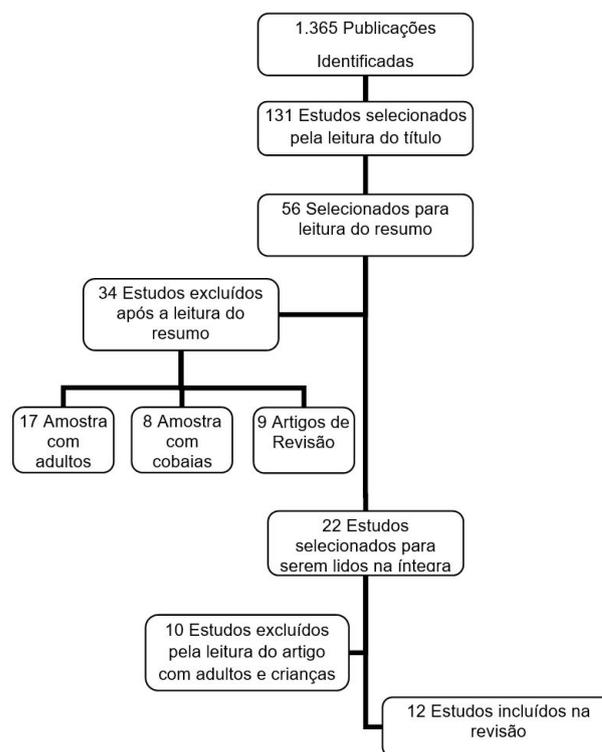


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos

Tabela 1. Características das publicações incluídas

AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	N	PERÍODO	
			Período do tratamento	Período da realização do exame
Amorim et al. 2007 <sup>(9)</sup>	Observacional	18	9 meses – 9 anos	Após o termino do tratamento
Coradini et al. 2007 <sup>(10)</sup>	Observacional	23	Média de 12,3 anos	Após o termino do tratamento
Almeida et al. 2008 <sup>(14)</sup>	Observacional	10	6 meses – 13 anos	Após o termino do tratamento
Al-Khatib et al. 2010 <sup>(16)</sup>	Observacional	31	1 a 17 anos	Durante o tratamento
Paulino et al. 2010 <sup>(17)</sup>	Observacional	44	3 anos – 12 anos	Durante o tratamento
Al-Noury et al. 2011 <sup>(12)</sup>	Observacional	26	7 – 15	Após o termino do tratamento
Weissenstein et al. 2012 <sup>(18)</sup>	Observacional	27	Média de 9,84	Durante o tratamento
Qaddoumi et al. 2012 <sup>(15)</sup>	Observacional	60	Média 8,6 anos	Durante o tratamento
Yancey et al. 2012 <sup>(19)</sup>	Observacional	102	< de 18 anos	Durante o tratamento
Caldas et al. 2015 <sup>(20)</sup>	Observacional	12	2 – 12 anos	Durante o tratamento
Brinkman et al. 2015 <sup>(13)</sup>	Observacional	406	Média de 8,6 anos	Após o termino do tratamento
Lieberman et al. 2016 <sup>(11)</sup>	Observacional	200	Média de 6 anos	Após o termino do tratamento

Em relação ao protocolo de tratamento utilizado, todos os estudos foram desenvolvidos com pacientes que fizeram uso de cisplatina ou derivados da platina. Dois deles foram realizados com pacientes para os quais foram ministrados derivados da platina<sup>(9,12)</sup>, 5 com pacientes tratados com derivados da platina e radioterapia<sup>(11,13,16-18)</sup>, 3 com pacientes tratados com derivados da platina em associação com antibióticos aminoglicosídeos<sup>(10,19,20)</sup>, 1 deles com pacientes tratados com derivados da platina em associação com inibidor mitótico<sup>(14)</sup> e 1 com pacientes tratados com derivados da platina em associação com inibidor mitótico e radioterapia.<sup>(15)</sup> Quanto ao dano auditivo, 1<sup>(9)</sup> entre os estudos incluídos não relatou presença na população estudada. Os métodos de avaliação auditiva, protocolo de tratamento utilizado e danos auditivos encontrados foram sintetizados e estão apresentados na Tabela 2.

No que se refere à avaliação dos erros sistemáticos que caracterizaram os vieses dos estudos, seguiram-se os critérios

determinados pelo STROBE. Observou-se que 100% dos estudos não preencheram os dados em relação aos itens 9 e 21, referentes às medidas adotadas para evitar potenciais fontes de viés e a validação externa dos resultados na discussão, respectivamente. Nos procedimentos de avaliação da variável desfecho, observou-se que os estudos utilizaram instrumentos validados para mensuração dessa variável, mas nenhuma pesquisa relatou o mascaramento do avaliador. Quanto às análises dos dados, os artigos revisados não informaram as variáveis de confusão, bem como a estratificação pelo uso da regressão multivariada. Nenhum estudo informou como foi determinado o tamanho amostral. Dos 12 artigos incluídos, apenas 1<sup>(11)</sup> teve 11 dos 22 itens avaliados completamente preenchidos e 3<sup>(13,15,19)</sup>, tiveram 10 dos critérios avaliados completamente preenchidos. A avaliação dos erros sistemáticos que caracterizaram os vieses dos estudos está apresentada na Tabela 3.

**Tabela 2.** Descrição dos métodos de avaliação, medicamentos e danos auditivos encontrados nos estudos selecionados

	MÉTODO DE AVALIAÇÃO AUDITIVA					PROTOCOLO/ MEDICAMENTO UTILIZADO	DANOS AUDITIVOS		
	ATL	EOAT	EOAPD	ATL Altas Freq.	Timp		PA	Ausência EOAT	Ausência EOAPD
Amorim et al. 2007 <sup>(9)</sup>		✓				Carboplatina			
Coradini et al. 2007 <sup>(10)</sup>	✓	✓	✓		✓	Cisplatina e antibiótico aminoglicosídeo	✓	✓	✓
Oliveira et al. 2008 <sup>(14)</sup>	✓			✓		Cisplatina associada à vincristina e actinomicina D	✓		
Al-Khatib et al. 2010 <sup>(16)</sup>	✓	✓	✓			Cisplatina e/ou Carboplatina e radioterapia	✓		
Paulino et al. 2010 <sup>(17)</sup>	✓					Cisplatina e radioterapia	✓		
Al-Noury et al. 2011 <sup>(12)</sup>	✓	✓	✓		✓	Cisplatina	✓	✓	✓
Weissenstein et al. 2012 <sup>(18)</sup>	✓		✓			Cisplatina e radioterapia	✓		✓
Qaddoumi et al. 2012 <sup>(15)</sup>	✓					Carboplatina, vincristina e radioterapia	✓		
Yancey et al. 2012 <sup>(19)</sup>	✓					Cisplatina, carboplatina e antibiótico aminoglicosídeo	✓		
Caldas et al. 2015 <sup>(20)</sup>		✓	✓			Cisplatina, carboplatina e antibiótico aminoglicosídeo		✓	✓
Brinkman et al. 2015 <sup>(13)</sup>	✓				✓	Cisplatina, carboplatina e radioterapia	✓		
Liberman et al. 2016 <sup>(11)</sup>	✓				✓	Derivados da platina, cisplatina e radioterapia	✓		
	✓				✓		✓		

**Legenda:** ATL = Audiometria Tonal Limiar; EOAT = Emissões Otoacústicas Transientes; EOAPD = Emissões Otoacústicas Produto de Distorção; Timp = Timpanometria; PA = Perda Auditiva; Freq = Frequência

**Tabela 3.** Avaliação sistemática de erros para caracterização de vieses, segundo os critérios do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*

Autor/ano de publicação	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Amorim et al. 2007 <sup>(9)</sup>	-	+	+	-	?	+	+	+	-	+	?	?	-	-	?	?	-	-	-	-	-	-
Coradini et al. 2007 <sup>(10)</sup>	-	+	+	-	+	?	?	?	-	-	+	?	?	+	?	-	-	+	-	?	-	-
Almeida et al. 2008 <sup>(14)</sup>	?	+	+	-	?	?	-	-	-	-	-	-	?	-	-	?	-	+	-	?	-	-
Al-Khatib et al. 2010 <sup>(16)</sup>	?	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	?	+	+	-	-	+	?	?	-	-
Paulino et al. 2010 <sup>(17)</sup>	-	?	+	-	?	+	+	+	-	-	+	?	-	-	+	?	-	+	?	?	-	-
Al-Noury et al. 2011 <sup>(12)</sup>	-	+	+	-	+	+	?	?	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	?	-	-
Weissenstein et al. 2012 <sup>(18)</sup>	?	?	+	?	+	?	?	+	-	-	+	?	-	-	+	?	-	+	?	?	-	-
Qaddoumi et al. 2012 <sup>(15)</sup>	?	+	?	+	+	+	+	+	-	-	+	?	+	+	+	?	-	+	-	?	-	-
Yancey et al. 2012 <sup>(19)</sup>	+	?	+	+	+	?	?	+	-	-	+	?	+	-	+	?	?	+	+	?	-	+
Caldas et al. 2015 <sup>(20)</sup>	?	?	+	-	+	+	?	+	-	-	+	-	?	?	+	?	-	+	?	?	-	+
Brinkman et al. 2015 <sup>(13)</sup>	?	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	?	?	-	+	?	-	+	-	?	-	+
Liberman et al. 2016 <sup>(11)</sup>	?	?	+	?	+	+	?	+	-	-	+	?	+	+	+	?	+	?	+	+	-	-

**Legenda:** + dados completos; - dados inexistentes; ? = dados incompletos. 1. Título e resumo; 2. Contexto/justificativa; 3. Objetivos; 4. Desenho do estudo; 5. Contexto; 6. Participantes; 7. Variáveis; 8. Fontes de dados/mensuração; 9. Viés; 10. Tamanho do estudo; 11. Variáveis quantitativas; 12. Métodos estatísticos; 13. Participantes; 14. Dados descritivos; 15. Desfecho; 16. Resultados principais; 17. Outras análises; 18. Resultados principais; 19. Limitações; 20. Interpretação; 21. Generalização; 22. Financiamento.

## DISCUSSÃO

Os medicamentos ototóxicos utilizados no tratamento do câncer e os danos causados no sistema auditivo da população pediátrica têm apresentado grande destaque na comunidade científica, pois o conhecimento destas questões, associado à identificação correta dos testes adequados para monitorização auditiva, permitem a troca de esquemas medicamentosos, quando necessários, e, em muitos casos, minimizam os danos, proporcionando maior qualidade de vida a esses pacientes.

Dados atuais são claros sobre a ototoxicidade da cisplatina, porém, ainda existem contradições relacionadas à carboplatina. Em 2006, pesquisa realizada em 25 indivíduos com retinoblastoma, que fizeram tratamento com carboplatina, com dose mediana cumulativa de 2240 mg/m<sup>2</sup>, concluiu que, quando não utilizada em conjunto com outras drogas ototóxicas, nenhuma alteração auditiva foi encontrada<sup>(21)</sup>. No entanto, autores<sup>(15)</sup> relataram que a carboplatina apresenta uma atividade antitumoral similar à cisplatina, porém, com ototoxicidade menos severa, mas, apesar de ser menos ototóxica que a cisplatina, pode estar relacionada com perda auditiva do tipo neurosensorial. De acordo com os mesmos autores, a idade do início do tratamento é estatisticamente significativa para a perda auditiva e, quanto mais jovem se iniciar o tratamento, maior a suscetibilidade para perda auditiva.

Embora alguns estudos tenham analisado os efeitos da cisplatina e carboplatina isoladamente, foi possível observar que as associações das diferentes drogas dificultaram uma análise precisa e, ainda, a comparação entre os estudos. O uso dos antibióticos aminoglicosídeos também pode provocar a ototoxicidade, manifestando-se, inicialmente, com zumbido e déficit auditivo para frequências altas e lesão vestibular. A patologia poderá ser irreversível, principalmente se a utilização da medicação for constante e se houver negligência relacionada ao tempo e dose do tratamento. Aqueles com maior poder de ototoxicidade são a neomicina, canamicina, estreptomina e amicacina. Estes medicamentos possuem o grupo amina que apresenta ação anti-infecciosa, mas com efeitos tóxicos para rins e orelha interna<sup>(22)</sup>. O seu uso pode afetar as células ciliadas do órgão de Corti e os dois ramos do 8º par craniano. Nistagmos são evidentes nesses pacientes e, devido à lesão coclear, apresentam náuseas, vômitos e vertigem<sup>(23)</sup>.

A amicacina apresenta toxicidade predominantemente coclear<sup>(24)</sup>; a dose de 400 mg/Kg/dia por 12 dias provoca a completa destruição das células ciliadas externas (CCE) e parcial lesão nas internas, referindo a primeira e segunda espira da cóclea a ser atingida inicialmente<sup>(25)</sup>.

Outra modalidade de tratamento em associação, encontrada nos estudos selecionados, foi a radioterapia<sup>(11,13,15-18)</sup> e, de acordo com alguns autores<sup>(11,16)</sup>, a radiação dos pacientes analisados em suas pesquisas não expressou impacto significativo, porém, em outra pesquisa<sup>(17)</sup>, foi relatado que 13% do total da amostra estudada que recebeu radiação apresentaram ototoxicidade. Qaddoumi et al.<sup>(15)</sup> descreveram como fatores de risco encontrados para perda auditiva, o sexo, a raça, a idade, o período de início do tratamento, a dose cumulativa de carboplatina e o uso de terapia com radiação.

Os estudos relacionados à deficiência auditiva, como consequência da radioterapia, direcionam-se principalmente para tumores de cabeça e pescoço. Autores<sup>(26)</sup> apontaram, como principais alterações auditivas geradas pela radioterapia, a necrose de conduto auditivo externo, a osteorradiocrose de osso temporal, a otite média, o déficit auditivo do tipo condutivo de diferentes graus, a otalgia, o zumbido e a degeneração das células ciliadas, que podem ocorrer até dois anos após o término

do tratamento. Pode-se observar, ainda, enrijecimento da cadeia ossicular e das camadas da membrana timpânica<sup>(27)</sup>.

Os artigos desta revisão revelaram evidência de déficit auditivo, não apenas durante o tratamento, mas em alterações que surgiram após o término do tratamento oncológico, sendo imperativo, portanto, um *follow up* anual<sup>(18,28)</sup>.

Para a detecção da alteração no sistema auditivo e o *follow up*, a ATL ainda é considerada um teste padrão ouro, contudo muitas vezes inviável de ser aplicada em crianças, sendo a pesquisa das emissões otoacústicas (EOA) a opção mais favorável. As EOA têm demonstrado ser um teste objetivo, de fácil aplicabilidade, bastante útil no diagnóstico diferencial da perda auditiva neurosensorial, na monitoração da saúde das CCE em pacientes expostos a drogas ototóxicas. Apresentam maior especificidade e sensibilidade do que os outros métodos, na avaliação da função auditiva e, quando utilizadas com intuito de monitoramento de usuários de medicamentos ototóxicos e pesquisa da função coclear, apresentam alterações de respostas antes que sejam registradas alterações no limiar auditivo<sup>(7,29)</sup>.

As EOAPD são mais precisas do que as EOAT para monitorização de locais específicos das CCE e pequenas regiões lesadas já podem ser representadas como respostas alteradas<sup>(12,24)</sup>. Em perdas auditivas sensoriais, que acometem as CCE, poderá ser feita uma correlação dos limiares auditivos encontrados na audiometria tonal e o resultado encontrado nas EOA. Nas EOAT, sugerem-se limiares auditivos inferiores a 30 dB, quando registrada a presença de respostas<sup>(30)</sup>.

O processo degenerativo do órgão de Corti, ocasionado pelo uso de ototóxicos, poderia ser evitado por meio do adequado monitoramento auditivo<sup>(14)</sup>. Obedecendo aos critérios propostos pela *American Speech-Language-Hearing Association - ASHA*, a avaliação audiológica deverá ocorrer antes do início da terapia medicamentosa ou, no máximo, após 24 horas da administração da primeira dose de quimioterápicos e dentro das 72 primeiras horas, quando o tratamento for com antibióticos. Em caso de realização de exames que apresentem diminuição ou ausência de respostas em frequência previamente presente, sugere-se a realização de avaliação auditiva completa e reavaliação do protocolo de tratamento.

Conforme discutido, além do monitoramento durante o tratamento oncológico, toda a população pediátrica que teve câncer deve realizar periodicamente avaliações, para detectar possíveis complicações tardias<sup>(31)</sup>. Na impossibilidade de evitar perdas auditivas, a família e o paciente devem ser orientados quanto aos possíveis prejuízos que esta alteração pode trazer.

Familiares e educadores precisam receber precocemente as orientações necessárias para melhor qualidade de vida da criança, inclusive informações sobre adaptações de próteses auditivas, quando necessário.

## CONCLUSÃO

Os derivados da platina desempenham papel importante no tratamento do câncer em diversos níveis e são os agentes ototóxicos mais citados em pesquisas.

Sobre o efeito das drogas no sistema auditivo, a cóclea é o local mais afetado, mais especificamente as células ciliadas externas. Os métodos de investigação da alteração auditiva mais utilizados são a audiometria tonal limiar e as emissões otoacústicas.

## REFERÊNCIAS

- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2009.
- ASHA: American Speech-Language-Hearing Association. Audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. Rockville: American Speech-Language-Hearing Association; 2005.
- Oliveira PF, Oliveira CS, Andrade JS, Santos TF, Oliveira-Barreto AC. Cancer treatment in determination of hearing loss. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2016;82(1):65-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.12.010>. PMID:26549572.
- Schultz C, Schmidt Goffi-Gomez MV, Pecora Liberman PH, Lopes Carvalho A. Classificações das perdas auditivas em Oncologia. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2009;75(5):634-41.
- Kolinsky DC, Hayashi SS, Karzon R, Mao J, Hayashi RJ. Late onset hearing loss: a significant complication of cancer survivors treated with Cisplatin containing chemotherapy regimens. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(2):119-23. <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181cb8593>. PMID:20098336.
- Lanvers-Kaminsky C, Zehnhoff-Dinnesen AG, Parfitt R, Ciarimboli G. Drug-induced Ototoxicity: Mechanisms, Pharmacogenetics, and Protective Strategies. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;101(4):491-500.
- Bornia Jacob LC, Pavia Aguiar F, Tomiasi AA, Tschoeke SN, Fava de Bitencourt R. Monitoramento auditivo na ototoxicidade. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006;72(6):836-44
- Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP, Silva CMFPd. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saude Publica.* 2010;44(3):559-65. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102010000300021>. PMID:20549022.
- Amorim AM, Azevedo MF, Carvalho CAF, Macedo CRPD. Emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente em crianças portadoras de retinoblastoma submetidas a tratamento quimioterápico com carboplatina. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2007;11(4):375-9.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0b013e318059c220>. PMID:17551394.
- Liberman PHP, Goffi-Gomez MVS, Schultz C, Novaes PE, Lopes LF. Audiological profile of patients treated for childhood cancer. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2016;82(6):623-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.11.021>. PMID:27156673.
- Al-Noury K. Distortion product otoacoustic emission for the screening of cochlear damage in children treated with cisplatin. *Laryngoscope.* 2011;121(5):1081-4. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.21740>. PMID:21495043.
- Brinkman TM, Bass JK, Li Z, Ness KK, Gajjar A, Pappo AS, et al. Treatment-induced hearing loss and adult social outcomes in survivors of childhood CNS and non-CNS solid tumors: Results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer.* 2015;121(22):4053-61. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.29604>. PMID:26287566.
- Oliveira Crepaldi de Almeida E, Gama Umeoka W, Corcelli Viera R, de Moraes IF. Estudo audiometrico de alta frequência em pacientes curados de câncer tratados com cisplatina. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2008;74(3):382-90.
- Qaddoumi I, Bass JK, Wu J, Billups CA, Wozniak AW, Merchant TE, Haik BG, Wilson MW, Rodriguez-Galindo C. Carboplatin-associated ototoxicity in children with retinoblastoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1034-41. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.36.9744>. PMID:22370329.
- Al-Khatib T, Cohen N, Carret A-S, Daniel S. Cisplatin ototoxicity in children, long-term follow up. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(8):913-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2010.05.011>. PMID:20846503.
- Paulino AC, Lobo M, Teh BS, Okcu MF, South M, Butler EB, et al. Ototoxicity after intensity-modulated radiation therapy and cisplatin-based chemotherapy in children with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(5):1445-50.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2011.10.020>. PMID:22104469.
- Yancey A, Harris MS, Egbelakin A, Gilbert J, Pisoni DB, Renbarger J. Risk factors for cisplatin-associated ototoxicity in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(1):144-8. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.24138>. PMID:22431292.
- Caldas ÉA, Brito LMO, Caldas PA, Rocha SCM, Ferreira ED Fo, Chein MBC. Audiological characterization of children under oncologic treatment. *Audiol Commun Res.* 2015;20(2):104-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S2317-64312015000200001492>.
- Smits C, Swen SJ, Theo Goverts S, Moll AC, Imhof SM, Schouten-van Meeteren AY. Assessment of hearing in very young children receiving carboplatin for retinoblastoma. *Eur J Cancer.* 2006;42(4):492-500. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2005.11.004>. PMID:16376542.
- de Oliveira JAA, Canedo DM, Rossato M. Otoproteção das células ciliadas auditivas contra a ototoxicidade da amicacina. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2002;68(1):7-13. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992002000100002>.
- Silva P. Farmacologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
- Vallejo JC, Silva MN, Oliveira JA, Carneiro JJ, Rocha LS, Figueiredo JF, et al. Detecção precoce de ototoxicidade usando emissões otoacústicas produtivas de distorção. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2001;67(6):845-51. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992001000600014>.
- Oliveira AA, Souza Campos M, Murashima AAB, Rossato M, Hyppolito MA, Oliveira JAA. Persistence of the otoprotective effect. How long does otoprotection against amikacin lasts? *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2012;78(6):47-50. <http://dx.doi.org/10.5935/1808-8694.20120032>.
- Dell' Aringa AHB, Lima Isaac M, Arruda GV, Dell' Aringa AR, Esteves MCB. Audiological findings in patients treated with radiotherapy for head and neck tumors. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2010;76(4):527-32. PMID:20835542.
- Liberman PHP, Goffi-Gomez MVS, Schultz C, Lopes LF. Quais as frequências audiométricas acometidas são responsáveis pela queixa auditiva nas disacusias por ototoxicidade após o tratamento oncológico? *Arq int otorrinolaringol(Impr).* 2012;16(1):26-31.
- Knight KR, Chen L, Freyer D, Aplenc R, Bancroft M, Bliss B, Dang H, Gillmeister B, Hendershot E, Kraemer DF, Lindenfeld L, Meza J, Neuwelt EA, Pollock BH, Sung L. Group-Wide, Prospective Study of Ototoxicity Assessment in Children Receiving Cisplatin Chemotherapy (ACCL05C1): A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2016;35(4):440-5. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.69.2319>. PMID:27937095.
- Yılmaz S, Öktem F, Karaman E. Detection of cisplatin-induced ototoxicity with transient evoked otoacoustic emission test before pure tone audiometer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(7):1041-4. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-009-1165-7>. PMID:19946777.
- Gatto CI, Tochetto TM. Infantile hearing loss: implications and solutions. *Rev CEFAC.* 2007;9(1):110-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-18462007000100014>.
- Grewal S, Merchant T, Raymond R, McInerney M, Hodge C, Shearer P. Auditory late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics.* 2010;125(4):e938-50. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-1597>. PMID:20194279.