

Caracterização audiológica de crianças em tratamento oncológico

Audiological characterization of children under oncologic treatment

Érica Alessandra Caldas¹, Luciane Maria Oliveira Brito², Patrícia Andréia Caldas³, Savya Cybelle Milhomem Rocha⁴, Edson Diniz Ferreira Filho⁴, Maria Bethânia da Costa Chein²

RESUMO

Objetivo: Investigar os efeitos do tratamento oncológico no sistema auditivo de crianças. **Métodos:** A amostra foi constituída por 12 crianças de 2 a 12 anos de idade, com diagnóstico de câncer e indicação para radioterapia associada ou não à quimioterapia. Foram realizadas pesquisas das emissões otoacústicas produto de distorção (EOA-PD) e emissões otoacústicas transientes (EOA-TE), antes e após seis meses de tratamento. **Resultados:** Das 24 orelhas, apenas duas (8,3%) falharam para as EOA-TE e EOA-PD e não foi observada alteração significativa após o tratamento oncológico. **Conclusão:** O tratamento oncológico, durante um período de seis meses, não ocasionou alterações auditivas nesta amostra.

Descritores: Criança; Toxicidade; Neoplasias; Audição; Perda auditiva

ABSTRACT

Purpose: To investigate the effects of cancer treatment on the auditory system of children. **Methods:** The study population comprised 12 children, aged 2 to 12 years, who had been diagnosed with cancer and recommended radiotherapy with/without chemotherapy. Distortion product otoacoustic emissions (DP-OAE) and transient evoked otoacoustic emissions OAE (TE-OAE) were measured before treatment and after six months of treatment. **Results:** Out of the 24 ears, only two ears (8.3%) failed the TE-OAE and DP-OAE tests, and no significant change was observed after cancer treatment. **Conclusion:** Cancer treatment over a period of six months did not cause hearing impairment in this group of patients.

Keywords: Child; Toxicity; Neoplasms; Hearing; Hearing loss

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação Materno Infantil, Universidade Federal do Maranhão – UFMA – São Luís (MA), Brasil.

(1) Programa de Pós-Graduação (Mestrado) em Saúde Materno infantil, Universidade Federal do Maranhão – UFMA – São Luís (MA), Brasil.

(2) Departamento de Pós-Graduação em Saúde Materno infantil, Universidade Federal do Maranhão – UFMA – São Luís (MA), Brasil.

(3) Programa de Pós-Graduação (Mestrado) em Fonoaudiologia, Faculdade de Filosofia e Ciências, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Marília (SP), Brasil.

(4) Universidade CEUMA – UNICEUMA – São Luís (MA), Brasil.

Financiamento: Fundação de Amparo à Pesquisa ao Desenvolvimento Científico do Maranhão (FAPEMA).

Conflito de interesses: Não

Contribuição dos autores: EAC foi responsável pelo desenho do estudo, coleta de dados, análise de dados e redação do artigo; LMOB foi responsável pelo desenho do estudo; PAC e SCMR foram responsáveis pela revisão do artigo; EDFF foi responsável pelo tratamento estatístico do estudo; MBCC foi responsável pela concepção e desenho do estudo, pela análise de dados, orientação da pesquisa e redação do artigo.

Endereço para correspondência: Érica Alessandra Caldas. Centro de Pesquisa do CBBS, Cidade Universitária, Av. dos Portugueses, 1966, Bacanga, São Luís (MA), Brasil, CEP: 65080-805. E-mail: ericaacaldas@hotmail.com

Recebido em: 1/10/2014; **Aceito em:** 29/4/2015

INTRODUÇÃO

A perda auditiva pode produzir uma série de alterações psicossociais, uma vez que a deterioração auditiva e os problemas associados à compreensão da fala afetam o convívio do indivíduo em sociedade. Na criança, em fase de aquisição da fala, as consequências podem ser ainda mais sérias, já que a linguagem oral depende do canal sensorial auditivo. Assim, é imprescindível o diagnóstico precoce e, principalmente, sua prevenção, pois pode provocar um retardo no desenvolvimento da fala, dificuldades de socialização familiar e escolar, resultando em adulto com distúrbios sociais e emocionais⁽¹⁾.

Sabe-se que, dentre os tratamentos que podem levar à disfunção auditiva, encontra-se o tratamento do câncer. Estimam-se 11840 casos novos de câncer em crianças e adolescentes até os 19 anos, para 2014, no Brasil, sendo 2790 na região nordeste⁽²⁾.

Em alguns países em desenvolvimento, a proporção do câncer infantil representa de 3% a 10% do total de neoplasias e o óbito é considerado a segunda causa de morte na infância (4% a 5%). Já nos países desenvolvidos, essa proporção do câncer representa cerca de 1% do total de neoplasias e o óbito apresenta uma taxa bem menor que nos países em desenvolvimento (cerca de 1%), já que as mortes por doenças infecciosas são as principais causas de óbito⁽²⁾.

Existem diferentes modalidades de tratamento e cada uma ocasiona diferentes alterações funcionais, sendo algumas reversíveis e outras não. Essas alterações podem manifestar-se precocemente ou em longo prazo, dependendo do tratamento e da idade da criança⁽³⁾.

Dentre essas alterações, pode-se encontrar a ototoxicidade, que é definida como a reação que gera lesões nas estruturas da orelha interna e que pode levar à alteração auditiva⁽⁴⁾ irreversível, do tipo neurossensorial, descendente e bilateral, que acomete, inicialmente, a porção basal da cóclea, atingindo as frequências altas, podendo evoluir para a porção apical, atingindo, posteriormente, as médias e as baixas frequências⁽⁵⁾.

Aproximadamente 200 drogas são consideradas ototóxicas, dentre elas, os alquilantes polifuncionais, os antimetabólitos, os antibióticos antitumorais e os inibidores mitóticos⁽⁶⁾.

O processo degenerativo do Órgão de Corti ocasionado pelo uso de ototóxicos poderia ser evitado por meio do adequado monitoramento auditivo⁽⁷⁾, sendo a pesquisa das emissões otoacústicas (EOA) um dos testes indicados^(1,8).

As emissões otoacústicas (EOA) apresentam maior especificidade e sensibilidade do que os outros métodos, na avaliação da função auditiva. O registro das emissões, com intuito de monitoramento de usuários de medicamentos ototóxicos para estudar a função coclear, apresenta alterações de respostas antes que sejam registradas alterações no limiar auditivo⁽⁸⁾.

Obedecendo aos critérios propostos pela *American Speech Language Hearing Association* (ASHA)⁽⁶⁾, a avaliação audiológica deve 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.

O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos do tratamento oncológico no sistema auditivo de crianças por meio da pesquisa das emissões otoacústicas.

MÉTODOS

A pesquisa teve início após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), segundo o parecer substanciado nº 123.444 e obedeceu à Resolução do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde nº 466/2012.

A amostra foi composta por 12 crianças de 2 a 12 anos de idade, de ambos os gêneros, com diagnóstico de câncer e indicação de quimioterapia, associada ou não à radioterapia, e sem sintoma otológico.

Após anuência dos responsáveis para participar da pesquisa, todos foram submetidos a duas avaliações para detecção de transtorno auditivo. A primeira antes de iniciar o tratamento (T_0) e a segunda após seis meses de tratamento (T_1).

Foi utilizado um questionário estruturado, desenvolvido para esta pesquisa, com dados sócio demográficos, variáveis da patologia motivo do tratamento oncológico e sobre comorbidades que pudessem intervir na capacidade auditiva. Os dados foram fornecidos pelo responsável da criança e pela análise do prontuário hospitalar, para certificação da ausência de antecedentes audiológicos, otológicos e indicadores de risco para perda auditiva.

Todas foram submetidas à inspeção do meato acústico externo com otoscópio (Pocket Jr WelchAllyn®), para identificar qualquer tipo de alteração e, se necessário, encaminhar para avaliação especializada com o otorrinolaringologista, para posterior realização da pesquisa das EOA.

A pesquisa das EOA ocorreu no leito, devido à debilidade das crianças e houve a preocupação de eliminar a maior quantidade de ruído de fundo do ambiente, para não interferir na avaliação das respostas das EOA.

Utilizou-se o aparelho de Emissões Otoacústicas OtoRead®, para a pesquisa das Emissões otoacústicas transientes (EOA-TE) e das Emissões otoacústicas produto de distorção (EOA-PD), devidamente calibrado segundo normas 8253.1, Resolução 364.9 ISO3741 e utilizando as frequências de 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 e 4 kHz para as EOATE e as frequências de 2, 3, 4 e 5 kHz para as EOA-PD.

Os resultados possíveis deste exame foram classificados em: “passou”, que informa a ausência de alterações identificadas por este método e “falhou”, que demonstra a ausência de EOA

em pelo menos três bandas de frequência⁽⁹⁾.

Para definição da presença das EOA por frequência, utilizou-se a relação sinal/ruído maior ou igual a 5 dB⁽¹⁰⁾.

O segundo exame (T₁) ocorreu com a mesma profissional e nas mesmas condições.

RESULTADOS

Foram estudadas 12 crianças, havendo predominância de meninos (58,3%), de cor parda (83,3%), residentes na cidade de São Luís (MA) (66,7%).

O diagnóstico oncológico mais frequente foi o de leucemia

linfóide aguda (LLA) (58,3%). Os demais tipos - astrocitoma pilocítico, leucemia mielóide aguda (LMA), linfoma, retinoblastoma e tumor de Wilms - apresentaram a mesma frequência (8,3%).

Quanto ao tratamento oncológico, a única criança com tumor de Wilms foi a que se submeteu à radioterapia abdominal (dose total de 540 cGy, fracionada em 90 cGy) associada à quimioterapia; as demais 11 (91,6%) realizaram somente quimioterapia.

Em relação à quantidade de crianças que utilizaram cada droga e sua respectiva posologia, observou-se que a amicacina foi a mais prescrita (66,6%) (Tabela 1).

Tabela 1. Frequência de utilização, droga, dose e nº de ciclos (IMOAB, 2013)

Droga	Nº crianças (%)	Dosagem individual (mg)/dia			Desvio padrão	Nº de ciclos
		Média	Mediana	Mín – máx		
Alquilantes						
Ifosfamida	3 (25,0)	1645	1110	1060 – 3300	1103	4
Ciclofosfamida	2 (16,6)	501	268	250 – 1260	411,1	6
Carboplatina	2 (16,6)	376,7	365	120 – 540	157,6	6
Daunoblastina	2 (16,6)	22,1	22,1	12,5 – 31,8	13,6	2
Mitoxantrona	2 (16,6)	5	5	5 – 5	0	3
Purinethol	2 (16,6)	50	50	50 – 50	0	3
Idarrubicina	1 (8,3)	6	6	6 – 6	–	1
Antibióticos						
Amicacina	8 (66,6)	248	200	160 – 500	96,9	16
Vancomicina	5 (41,6)	184,4	160	120 – 500	119,5	9
Cefepime	4 (33,3)	1330	1130	860 – 2200	633,4	2
Adriamicina	3 (25,0)	33,1	34	21 – 38,7	7,2	5
Doxorrubicina	2 (16,6)	75	30	30 – 165	77,9	3
Ceftriaxona	1 (8,3)	250	250	250	–	1
Oxacilina	1 (8,3)	1100	1100	1000 – 1200	141,4	2
Tazocilina	1 (8,3)	960	960	960 – 960	–	1
Antimetabólitos						
Arac	7 (58,3)	192,3	26	20 – 1800	439,8	23
Methotrexate	5 (41,6)	539,6	15	10 – 6650	1561,4	18
Inibidores mitóticos						
Oncovin	5 (41,6)	1,3	1,3	0,8 – 2,0	0,5	8
Vepesid	3 (25,0)	130	140	75 – 150	31	5
Vincristina	2 (16,6)	1,4	1,35	1,35 – 1,5	0,09	3
Vimblastina	2 (16,6)	6,3	5,4	5,4 – 8,0	1,5	3
Corticóide						
Dexametasona	4 (33,3)	3,88	4,0	1,5 – 6,0	1,84	5
Ácido fólico						
Leucovin	4 (33,3)	14,5	13,7	7,5 – 21	5,9	9
Antiúlcero						
Ranitidina	3 (25,0)	40	50	2 – 50	21	5
Antifúngico						
Anfotericina	1 (8,3)	12	12	12	–	1

Legenda: IMOAB = Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Belo

No total de 24 orelhas (12 crianças) examinadas em T₀, nenhuma falhou no teste das EOA. Em T₁, uma criança apresentou falha na EOA-PD e EOA-TE em ambas as orelhas. Essa criança, com 2 anos e 10 meses de idade, do gênero masculino, tinha LMA e foi submetida a quatro ciclos de quimioterapia. Fez uso de amicacina (180 mg/m²/dia), anfotericina (12 mg/m²/dia), ARAC (26 mg/m²/dia), idarrubicina (6 mg/m²/dia), mitoxantrona (5 mg/dia), tazocilina (960 mg/dia), vancomicina (120 mg/m²/dia) e vepesid (960 mg/m²/dia).

Nas Figuras 1 e 2, encontram-se representados os resultados da comparação entre as médias por frequências obtidos em T₀ e T₁ nas EOA-PD e nas EOA-TE. Não houve diferença significativa em nenhuma das frequências testadas.

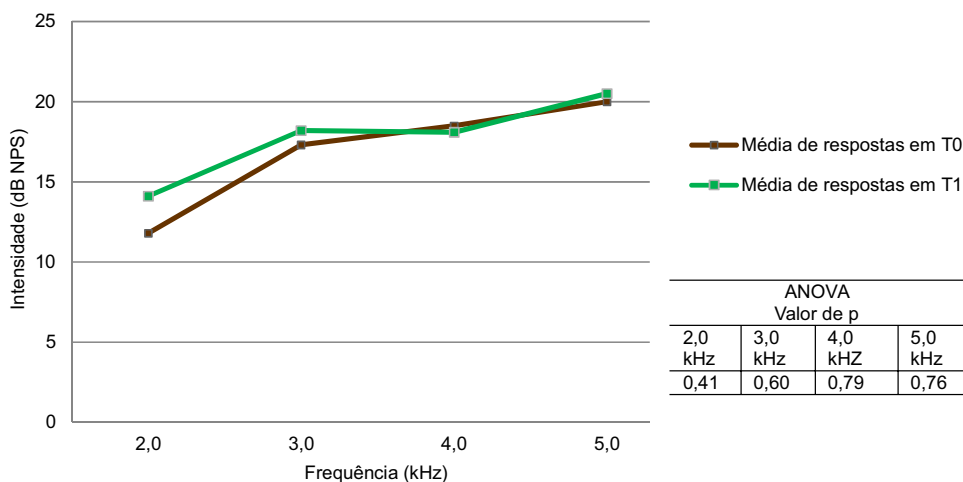
DISCUSSÃO

Concordamos com dados da literatura⁽⁴⁾ ao referirmos a importância da instalação de serviços de fonoaudiologia

nos centros de tratamento oncológico, pois não existe prática comum de monitoramento auditivo no Brasil, o que nos leva a uma casuística menor e interferência na coleta de dados.

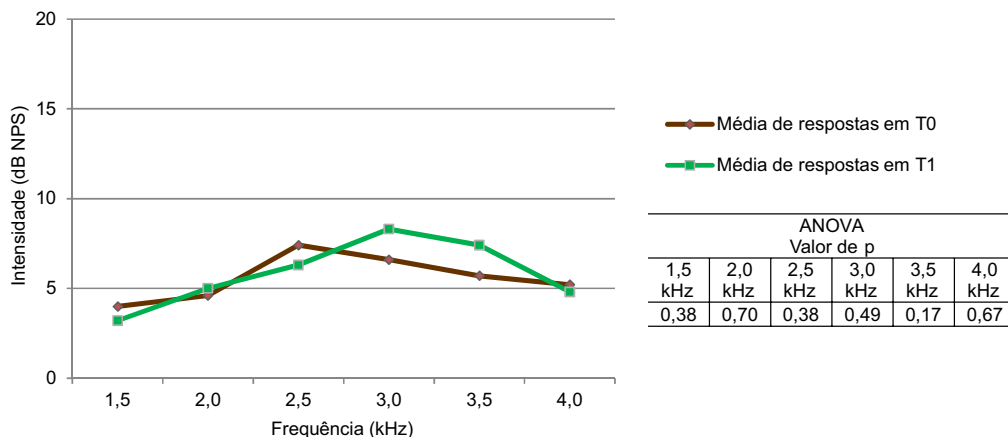
Na presente pesquisa, apenas duas orelhas (8,3%) falharam após o tratamento oncológico para as EOA-TE e EOA-PD, representando uma única criança, que fez uso de amicacina e vancomicina com dosagens médias 180 mg/m²/dia e 120 mg/m²/dia, respectivamente. Essa ototoxicidade com a vancomicina já foi fundamentada^(11,12), principalmente quando associada a outras drogas potencialmente ototóxicas⁽¹³⁾, o que não foi o caso da criança citada.

A mesma metodologia foi desenvolvida em outro estudo⁽¹⁴⁾, acrescida de audiometria com reforço visual, timpanometria e potencial evocado auditivo de tronco encefálico, em 250 recém-nascidos, em três momentos (após a alta hospitalar, após três meses e após seis meses). Esses recém-nascidos fizeram uso de amicacina, cefotaxima, furosemida, ceftazidina e vancomicina,



Legenda: T0 = Avaliação antes de iniciar o tratamento; T1 = Avaliação após seis meses de tratamento; EOA-PD = Emissões Otoacústicas – Produto de distorção; dBNPS = decibéis nível de pressão sonora

Figura 1. Apresentação das médias de respostas encontradas em T₀ e T₁ para EOA-DP, por frequência



Legenda: T0 = Avaliação antes de iniciar o tratamento; T1 = Avaliação após seis meses de tratamento; EOA-TE = Emissões Otoacústicas – Transientes; dBNPS = decibéis nível de pressão sonora

Figura 2. Apresentação das médias de respostas encontradas em T₀ e T₁ para EOA-TE, por frequência

em associações, e foi encontrada uma incidência de 11,6% de perda auditiva.

A cisplatina e demais derivados da platina são os agentes ototóxicos mais referidos^(7,8,15-18). Atualmente, com o aumento das pesquisas e conhecimento da área médica na prescrição de medicações ototóxicas, esses medicamentos passaram a ser menos utilizados⁽¹⁾.

Em nossa amostra, apenas duas crianças fizeram uso da carboplatina com quatro ciclos, intervalo médio de 20 dias entre eles e aplicação de 120, 240, 360 e 400 mg/m²/ciclo no período entre T₀ e T₁. Essas crianças tinham como diagnóstico Retinoblastoma e Astrocitoma Pilocítico e passaram nos testes de EOA-TE e EOA-PD no final do quarto ciclo.

O mesmo foi observado⁽¹⁶⁾ em 18 crianças (de 9 meses a 9 anos de idade) que realizaram quatro a seis ciclos de carboplatina (560 mg/m²/ciclo). Neste estudo, 100% da amostra passou no teste das EOA-TE nas frequências de 1, 1.5, 2, 3 e 4 kHz, ou seja, não apresentaram ototoxicidade.

Pesquisadores avaliaram 25 crianças com retinoblastoma que utilizaram carboplatina (dose cumulativa de 2240 mg/m²), e concluíram, pela timpanometria, EOA, audiometria e PEATE, que não há perigo de ototoxicidade, a menos que estejam associadas com outras drogas⁽¹⁵⁾.

No entanto, em estudo coorte retrospectivo⁽¹⁷⁾ com 60 crianças tratadas por retinoblastoma, de 1996 a 2005, que utilizaram dois esquemas de quimioterapia, incluindo a carboplatina, concluiu-se que existe um risco significativo para desenvolverem a perda auditiva. O estudo relata, ainda, que a idade do início do tratamento é significativa para a perda auditiva, ou seja, quanto mais jovem se inicia o tratamento, maior a suscetibilidade para perda auditiva. A partir deste relato, podemos, então, justificar a criança acometida nesta amostra, que apresentava 2 anos e 10 meses de idade.

Na literatura foi possível encontrar um estudo⁽¹⁸⁾ que avaliou, por meio da audiometria tonal, 67 pacientes (de 8 a 23 anos de idade) submetidos ao tratamento com carboplatina e cisplatina e 38% dessa amostra tinham perda auditiva.

Fazendo um comparativo entre a nossa pesquisa e os estudos já citados, nota-se que os trabalhos com amostra maior apresentam maior porcentagem de crianças com alteração.

Porém, em estudo⁽⁷⁾ envolvendo a alteração dos limiares auditivos em pacientes que tiveram câncer na infância, tratados com medicamentos antineoplásicos (cisplatina + vincristina + actinomicina D + associações), foram encontrados oito entre dez indivíduos com perda auditiva e cinco dentre eles com alterações significativas em torno da frequência de 6 kHz, o que nos leva a refletir sobre a importância das frequências altas 6 e 8 kHz, que não foram testadas em nossa pesquisa devido à limitação do equipamento utilizado. É consenso entre os pesquisadores da área^(5,7,19) que a alteração auditiva causada pelo uso de drogas ototóxicas acomete, inicialmente, as frequências altas, fazendo-se, então, necessária a utilização de equipamentos que atinjam essas frequências.

Ao serem comparadas as médias das respostas relação sinal/ruído por frequências em T₀ e T₁ das crianças aqui avaliadas, houve piora nas frequências de 1.5 e 4 kHz nas EOA-TE, porém discreta melhora nas médias de respostas nas frequências 2 e 3 kHz nas EOA-PD e nas frequências 2, 3 e 3.5 kHz nas EOA-TE.

O mesmo foi constatado em outro trabalho⁽¹⁹⁾, que citou como fenômeno constante incrementos das respostas das EOA-PD, ao invés de diminuições, e atribuiu essa melhora à disfunção ou lesão coclear na área vizinha à resposta, o que favorece as condições de captação do “som da resposta” através dessas regiões lesionadas, fazendo com que sejam captadas com maior facilidade pela sonda do aparelho, ou, ainda, por uma irritação das CCE antes da lesão, igualmente ao que acontece nas células do sistema vestibular.

Esse fato também foi descrito por outros pesquisadores⁽²⁰⁾ que encontraram um aumento da relação sinal/ruído nas frequências de 1 e 2 kHz, após a dose de 120 mg/m² de cisplatina, porém, com tendência a diminuir após a dose de 240 mg/m². Desta forma, os autores justificam essa variação às mudanças químicas causadas pela cisplatina nas células e esse aumento inicial pode indicar lesão e posterior morte celular.

A partir do exposto, destacamos a importância do monitoramento auditivo, não apenas durante o tratamento oncológico, como no pós- tratamento. A perda auditiva por ototoxicidade pode aparecer até seis meses após a exposição ao medicamento e, caso durante este período, os limiares auditivos não estejam estabilizados o monitoramento deve ser continuado⁽²¹⁾. Outrossim, pacientes considerados como de alto risco para ototoxicidade (alteração de função renal, altas doses de drogas ototóxicas ou tempo prolongado, extremos de idade, com sintomas auditivos, recém-nascido de alto risco, desnutrição e tendência familiar) são os que mais precisam da monitorização⁽²¹⁾.

O monitoramento permite impedir a instalação da perda auditiva com a modificação do tratamento e/ou minimizar os seus efeitos na qualidade de vida e de aprendizagem escolar do paciente por meio de orientações e encaminhamentos necessários⁽¹⁾.

Limitações do estudo

O Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Belo (IMOAB) recebe crianças com câncer advindas de diferentes locais e a maioria dessa população já se apresenta, no primeiro contato, com algum tipo de tratamento iniciado, diminuindo o número da amostra para realização da pesquisa.

No presente estudo, as frequências altas 6 e 8 kHz não foram testadas devido à limitação do equipamento utilizado. A falta de um setor de audiologia e de equipamentos voltados para a área são fatores que impediram uma coleta de dados mais apurada.

A realização de uma pesquisa com tempo maior de desenvolvimento trará a possibilidade de acompanhamento mais detalhado e, possivelmente, detecção de maiores variações auditivas, além da possibilidade de maior padronização de

ciclos de quimioterapia e drogas utilizadas para as crianças participantes da pesquisa.

CONCLUSÃO

Não houve alterações auditivas significativas nas respostas globais e por frequências das EOA-PD e EOA-TE após seis meses de tratamento oncológico.

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Belo (IMOAB).

REFERÊNCIAS

- Jacob LCB, Aguiar FP, Tomiasi AA, Tschoeke SN, Bitencourt RF. Monitoramento auditivo na ototoxicidade. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006;72(6):836-4. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992006000600017>
- Instituto Nacional de Câncer. Quimioterapia. 2012 [citado 28 jan 2014]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=101
- Liberman PHP. Avaliação auditiva em pacientes tratados de câncer na infância [dissertação]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2005.
- Silva AM, Latorre MRDO, Cristofani LM, Odone Filho VO. A prevalência de perdas auditivas em crianças e adolescentes com câncer. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2007;73(5):608-14. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992007000500005>
- 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.* 2012;16(1):26-31. <http://dx.doi.org/10.7162/S1809-48722012000100003>
- American Speech-Language-Hearing Association (ASHA). Audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. Rock American Speech-Language-Hearing Association; 1994.
- Almeida EOC, Umeoka WG, Viera RC, Moraes IF. Estudo de alta frequência em pacientes curados de câncer tratados com cisplatina. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2008;74(3):382-90. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992008000300012>
- Yilmaz S, Oktem 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>
- Cavalcante JMS, Isaac ML. Análise das emissões otoacústicas transientes em recém-nascidos a termo e pré-termo. *Brazilian J Otorrinolaryngol.* 2013;79(5):582-8. <http://dx.doi.org/10.5935/1808-8694.20130104>
- Sousa LCA, Piza MRT, Alvarenga KF, Cóser PL. Eletrofisiologia da audição e emissões otoacústicas: princípios e aplicações clínicas. São Paulo: Novo Conceito; 2008. Capítulo 10, Emissões otoacústicas (EOA). p.110-27.
- Salt AN. Pharmacokinetics of drug entry into cochlear fluids. *Volta Rev.* 2005;105(3):277-98.
- Forouzes A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(2):483-6. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01088-08>
- Shields RK, Martello JL, Potoski BA. Is vancomycin ototoxicity a significant risk? *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(10):4572-3. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00537-09>
- Câmara MFS, Azevedo MF, Lima JWO, Sartorato EL. Efeito de fármacos ototóxicos na audição de recém nascidos de alto-risco. *Rev Soc Bras Fonoaudiol.* 2010;15(3):376-82. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-80342010000300011>
- Smits C, Swen SJ, Goverts T, 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>
- Amorin 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.
- Qaddoumi I, Bass JK, Wu J, Billups CA, Wozniak AW, Merchant TE et al. Carboplatin-associated ototoxicity in children with retinoblastoma. *J Clinical Oncology.* 2012;30(10):1034-41. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.36.9744>
- 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. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.00.5355>
- Valejo JC, Silva MN, Oliveira JAA, Carneiro JJ, Rocha LSO, Figueiredo JFC 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>
- Garcia AP, Iório MCM, Petrilli AS. Monitoramento da audição de pacientes expostos à cisplatina. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003;69(2):215-21. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992003000200011>
- Konrad-Martin D, Gordon JS, Reavis KM, Wilmington DJ, Helt WJ, Fausti SA. Audiological monitoring of patients receiving ototoxic drugs. *American Speech-Language Hearing Association.* 2005;9(1):17-22.