



Brazilian Journal of
OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org.br



ARTIGO ORIGINAL

Cancer treatment in determination of hearing loss^{☆,☆☆}

Priscila Feliciano de Oliveira^{a,b,*}, Camila Silva Oliveira^b, Joice Santos Andrade^b,
Tamara Figueiredo do Carmo Santos^b, Aline Cabral de Oliveira-Barreto^{b,c}

^a *Doutoranda pelo Programa Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE, Brasil*

^b *Departamento de Fonoaudiologia, Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE, Brasil*

^c *Pós doutoranda pelo Programa de Fonoaudiologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil*

Recebido em 5 de maio de 2014; aceito em 24 de dezembro de 2014

KEYWORDS

Cancer;
Hearing loss;
Chemotherapy;
Radiotherapy

Abstract

Introduction: Chemotherapy and radiotherapy in oncology have repercussions in hearing health, and can damage structures of the inner ear. These repercussions usually, result in a bilateral and irreversible hearing loss.

Objective: To identify sensorineural hearing loss cases with complaints of tinnitus and difficulty in speech understanding and investigate their relationship with the types of chemotherapy and radiotherapy the patients received.

Methods: Cross-sectional, clinical, observational, analytical, historical cohort study of 58 subjects treated in a public hospital in the state of Sergipe, diagnosed with neoplasia. The subjects were submitted to anamnesis, conventional pure tone audiometry, and speech recognition threshold.

Results: Of the 116 ears, 25.9% presented sensorineural hearing loss characterized by changes in high frequencies. There was a positive correlation between hearing loss and the association of chemotherapy and radiotherapy ($p = 0.035$; $R = 0.196$). The auditory complaint analysis shows that most of the subjects had tinnitus and speech understanding difficulty, even with a normal auditory threshold.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.12.010>

[☆] Como citar este artigo: Oliveira PFd, Oliveira CS, Andrade JS, do Carmo Santos TF, de Oliveira-Barreto AC. Cancer treatment in determination of hearing loss. Braz J Otorhinolaryngol. 2016;82:65-9.

^{☆☆} Instituição: Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: oliveirapricila@hotmail.com (P.F.d. Oliveira).

PALAVRAS-CHAVE

Neoplasia;
Perda auditiva;
Quimioterapia;
Radioterapia

Conclusions: Cancer treatment causes hearing loss, associated with the administration of chemotherapy and radiotherapy. Cyclophosphamide increased the risk of causing hearing loss. Complaints of tinnitus and speech understanding difficulty were observed.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY- license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Tratamento oncológico na determinação das alterações auditivas**Resumo**

Introdução: O tratamento quimioterápico e radioterápico na oncologia tem repercussão na saúde auditiva e pode lesar estruturas da orelha interna. Ocasionalmente causa perda auditiva, geralmente bilateral e irreversível.

Objetivo: Identificar casos de perda auditiva sensorineural e sua relação com a média de sessões de quimioterapia e radioterapia, com queixas de zumbido e dificuldade de entendimento da fala, bem como sua relação com medicamentos quimioterápicos.

Método: Estudo de coorte histórica com corte transversal, clínico, observacional, analítico e retrospectivo em 58 sujeitos de um hospital público de Sergipe diagnosticados com neoplasia. Realizou-se anamnese, avaliação audiológica tonal convencional e pesquisa do limiar de reconhecimento de fala.

Resultados: Das 116 orelhas; 25,9% apresentaram perda auditiva sensorineural caracterizada por alterações nas frequências agudas. Observou-se correlação significativa entre perda auditiva e associação da quimioterapia e radioterapia ($p = 0,035$; $R = 0,196$). Na análise das queixas auditivas, verificou-se que a maioria apresentou zumbido e dificuldade de entendimento de fala, mesmo com limiares auditivos normais.

Conclusões: O tratamento oncológico gera perda auditiva, que foi determinada pela associação da quimioterapia e radioterapia. Ciclofosfamida aumentou as chances de gerar perda auditiva. Verificou-se presença de queixas de zumbido e dificuldade de entendimento da fala.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY- license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Atualmente, o câncer é considerado um problema de saúde pública, sendo de alta prevalência. Há uma projeção de 27 milhões de novos casos para o ano de 2030 em todo o mundo, e 17 milhões de mortes pela doença. No Brasil, para os anos de 2014/2015, as estimativas foram de cerca de 580 mil novos casos da doença. Dentre os tipos mais incidentes estão os de pele não melanoma, próstata, mama, colorretal, pulmão e estômago.¹

As modalidades básicas no tratamento do câncer envolvem cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Atualmente, a junção do tratamento quimioterápico e radioterápico tem melhorado a sobrevida dos pacientes. Porém, nenhuma destas modalidades terapêuticas é isenta de efeitos colaterais. Dentre os efeitos, tem-se a perda auditiva, a qual é causada pela ototoxicidade.²⁻⁴

O número de pesquisas, em relação à influência dos agentes quimioterápicos na função auditiva, tem aumentado nos últimos anos. Os medicamentos utilizados são de diferentes classes, e alguns são considerados ototóxicos. São eles: aminoglicosídeos, agentes antineoplásicos, antibióticos, anti-inflamatórios não esteroidais, diuréticos e anti-hipertensivos. Os medicamentos do grupo da platina são os mais devastadores e geram sintomas auditivos, como zumbido e alteração

da sensibilidade da audição.^{2,4,5} Observa-se também que a vincristina, doxorubicina, gencitabina, ciclofosfamida, farmorubicina e a oxaliplatina⁶ fazem parte da lista de medicamentos ototóxicos.

Sabe-se que a radioterapia também é capaz de lesar o órgão da audição. É um método que consiste na destruição das células tumorais, com uso de feixes de radiações ionizantes. Uma dose pré-calculada de radiação é aplicada nas células tumorais, durante um determinado tempo, em um volume de tecido que engloba o tumor. A perda auditiva é mais comumente encontrada no tratamento das neoplasias na região de cabeça e pescoço. É crescente o número de pesquisas voltadas aos efeitos colaterais da radioterapia na saúde auditiva, porém a literatura demonstra uma grande variação de incidência na ototoxicidade.^{3,7}

Em ambos os tratamentos, a alta concentração de substâncias tóxicas no corpo é capaz de atingir o Órgão de Corti e os epitélios neurosensoriais do labirinto posterior, por meio dos líquidos labirínticos. Estes comprometem principalmente as células ciliadas externas e podem gerar sintomas cocleares; porém, também são observadas alterações vestibulares que podem surgir de forma lenta ou insidiosa, mesmo após o término dos tratamentos. A perda auditiva geralmente é bilateral e irreversível, com zumbido associado e alteração nas altas frequências.^{3,5,8}

Estudos que envolvem a saúde auditiva na Oncologia, por meio da análise das frequências convencionais, relatam uma variabilidade na sintomatologia. É comum os pacientes apresentarem zumbido, dificuldade na conversação em ambientes ruidosos e alteração de discriminação de fala.⁹

Pesquisas na área ainda afirmam que a perda auditiva provocada por substâncias ototóxicas, na maioria das vezes, é subestimada. Mesmo na presença de alteração da audição, os pacientes relatam queixas auditivas apenas em situações específicas, como, por exemplo, em ambientes ruidosos. Também é possível detectar indivíduos que conseguem entender a mensagem de forma parcial, o que dificulta a percepção do problema auditivo pelos familiares.¹⁰

Estudos na área de Oncologia e saúde auditiva buscam realizar um trabalho preventivo e de detecção precoce das alterações do órgão da audição, a fim de atuar na melhoria da qualidade de vida desta população. Esta pesquisa é peculiar aos estudos realizados nesta área e teve como objetivos a identificação dos casos de perda auditiva sensorioneural e a relação desta com a média de sessões de quimioterapia e de radioterapia, com as queixas de zumbido e com a dificuldade de entendimento da fala, bem como sua relação com o uso dos diferentes medicamentos quimioterápicos.

Método

Trata-se de um estudo de coorte histórica com corte transversal, clínico, observacional, de caráter analítico e retrospectivo. Todos os preceitos éticos foram seguidos, sendo o presente projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sob o protocolo nº 0066.0.107.000-11.

A coleta de dados foi realizada no período de março a novembro de 2013, no espaço físico do setor de Oncologia de um hospital público de Sergipe. Fizeram parte deste estudo 58 sujeitos, com idades entre 25 e 59 anos, com diagnóstico anatomopatológico de neoplasia e que estavam em tratamento quimioterápico e/ou radioterápico. As drogas preconizadas pela equipe para o uso no tratamento quimioterápico foram: carboplatina, cisplatina, doxorubicina, epirrubicina, farmorubicina, vinscristina, actiomicina, gencitabina, oxaliplatina, fluorouracil e ciclofosfamida.

Foram excluídos do estudo sujeitos com idades igual ou superior a 60 anos, para evitar a influência do envelhecimento do órgão da audição (presbiacusia); histórico de cirurgias otológicas prévias; atividade laborativa com exposição ao ruído, trauma acústico, medicação ototóxica (anterior ao tratamento atual), infecções ou síndromes congênitas; e obstrução de meato acústico externo e/ou que já tivessem realizado (em momento anterior) tratamento quimioterápico e/ou radioterápico. Além disso, foram excluídos os sujeitos que apresentassem diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço, bem como presença de alteração auditiva condutiva.

Após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foi aplicada a anamnese, realizada meatoscopia e a audiometria tonal convencional, com a pesquisa do limiar de recepção de fala.

A anamnese utilizada foi elaborada pelas pesquisadoras, e foi constituída de informações referentes à história pregressa da doença, do tratamento realizado, do medicamento utilizado, do tempo de utilização da droga, do tempo de início do tratamento e da saúde auditiva em geral.

O equipamento utilizado para o exame audiométrico tonal e pesquisa do limiar de recepção de fala foi o audiômetro da marca *Interacoustics* Modelo Ad 229 B, fone TDH-39 em cabine acústica, que seguiu os padrões de calibração do equipamento propostos pelo Conselho Federal de Fonoaudiologia e medição do ruído ambiental (resolução nº 365 de 30 de março de 2009). No exame de audiometria tonal, os limiares auditivos foram pesquisados pelas frequências interoitavas de 0,25 kHz a 8 kHz, por via aérea, e de 0,5 kHz a 4 kHz, por via óssea. A pesquisa do limiar de reconhecimento de fala foi realizada para confirmação dos achados tonais.

Assim, utilizando-se os achados da audiometria tonal, a amostra foi organizada em dois grupos: Grupo 1, constituído por orelhas com limiares auditivos normais; e Grupo 2, orelhas com perda auditiva.

Os dados foram tabulados e processados pelo aplicativo *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 17.0. Para a descrição dos dados, fez-se uso da apresentação tabular das médias, medianas, dos desvios padrão, máximo e mínimo e dos percentuais. A normalidade das amostras foi observada utilizando-se o teste Shapiro-Wilk. Para avaliar a relação entre as variáveis foram realizados os testes de Mann-Whitney e de correlação bivariada (Coeficiente de *Spearman*). Os valores foram considerados significativos para $p \leq 0,05$, e o valor de α admitido foi de 0,1.

Resultados

A amostra foi composta por 58 sujeitos (116 orelhas), com predomínio do gênero feminino (93,1%) e a média da idade foi de 47,19 ($\pm 9,36$) anos. Para a população do Grupo 1, a média da idade foi de 46,56 ($\pm 9,38$), e de 51,93 ($\pm 9,38$) para a população do Grupo 2.

O diagnóstico mais frequente foi o câncer de mama (69%), seguido pelo de colo de útero (8,6%) e de útero (5,2%). Dentre os procedimentos terapêuticos preconizados pela equipe médica, observou-se que 84,5% realizaram cirurgia, sendo que os pacientes também foram encaminhados para tratamento quimioterápico e/ou radioterápico. Os tratamentos quimioterápicos e radioterápicos ocorreram, em sua maioria, no período pós-cirúrgico, sendo que 37,9% realizaram quimioterapia; 15,5% radioterapia e 46,6% quimioterapia e radioterapia.

A quantidade de sessões de quimioterapia variou entre 1 e 36, com valor médio de 7,56 sessões; já no tratamento radioterápico, verificou-se uma variação de 1 a 70 sessões, com uma média de 18,31. No momento em que foram realizadas as avaliações audiológicas, 1,7% da população estava no início do tratamento, 53,4% no meio e 44,8% haviam finalizado o tratamento oncológico.

Dentre os medicamentos utilizados no tratamento quimioterápico, constatou-se que a população pesquisada usou um ou a associação de mais de um medicamento. Os pacientes fizeram uso dos seguintes medicamentos: carboplatina ($n = 2$), cisplatina ($n = 6$), doxorubicina ($n = 6$), epirrubicina ($n = 9$), farmorubicina ($n = 1$), vinscristina ($n = 1$), actiomicina ($n = 1$), gencitabina ($n = 6$) e oxaliplatina ($n = 3$), com destaque para o uso do fluorouracil ($n = 17$) e ciclofosfamida ($n = 18$).

Das 116 orelhas analisadas na avaliação audiológica, 30 (25,9%) apresentaram perda auditiva do tipo sensorioneural

com acometimento predominante nas frequências agudas. Na análise do audiograma dos casos de perda auditiva, verificou-se que a piora dos limiares auditivos tonais ocorreu a partir da frequência de 4 kHz, com aumento progressivo para as frequências mais agudas (6 e 8 kHz) (tabela 1).

No tratamento oncológico, observou-se correlação bivariada positiva entre a presença de perda auditiva e a associação do tratamento de quimioterapia e de radioterapia com p -valor = 0,035 e coeficiente de correlação ($R = 0,196$). Não foi observada relação significativa para estes tratamentos quando de forma isolada, como pode ser visualizado na tabela 2. A quantidade de sessões de quimioterapia e de radioterapia não foi significativa para a determinação da presença de perda auditiva.

Quanto ao tipo de medicamento quimioterápico de uso na população com perda auditiva, apenas a ciclofosfamida apresentou correlação significativa (tabela 3).

Quanto às queixas auditivas autorreferidas pelo Grupo 1, 62,8% relataram ter percepção do zumbido e 32,6% dificuldade para escutar; enquanto para o Grupo 2, 60,0% reportaram queixa de zumbido e 40,0% que não escutavam bem. Observou-se que a presença de queixa de zumbido é frequente mesmo na ausência de perda auditiva ($p = 0,79$), o mesmo ocorrendo para a queixa de alteração de entendimento da fala ($p = 0,46$).

Verificou-se que, dos 15 sujeitos (30 orelhas) que apresentaram perda auditiva, 23,3% relataram piora dos limiares auditivos pós-quimioterapia, e 6,7% pós-radioterapia.

Tabela 1 Distribuição da média dos limiares auditivos tonais, por frequência audiométrica de teste, da população com audiogramas normais e com perda auditiva sensorio-neural ($n = 116$)

	Limiares auditivos normais (dBNA)	Perda auditiva sensorioneural (dBNA)
250 Hz	12,33	21,00
500 Hz	11,98	20,80
1000 Hz	10,52	25,40
2000 Hz	9,88	25,60
3000 Hz	10,35	25,40
4000 Hz	10,87	35,20
6000 Hz	13,66	39,80
8000 Hz	12,62	43,00

Tabela 2 Distribuição do número de sessões do tratamento oncológico na população pesquisada ($n = 58$)

	Grupo 1	Grupo 2	Teste de Mann-Whitney ^a
Média de sessões de quimioterapia	7,93	6,44	$p = 0,113$
Média de sessões de radioterapia	18,26	18,46	$p = 0,616$

^a Valores de p significativo $\leq 0,05$.

Tabela 3 p -valor calculado para a correlação entre o medicamento utilizado no tratamento quimioterápico e a presença de perda auditiva ($n = 30$)

Medicamentos	Valor de p^a	Valor de R
Ciclofosfamida	0,034 ^b	0,211
Carboplatina	0,66	-
Cisplatina	0,57	-
Doxorrubicina	0,57	-
Epirrubicina	0,89	-
Fluororacil	1,00	-
Vincristina	0,39	-
Actiomocina	0,39	-
Gencitabina	0,57	-
Oxaliplatina	0,18	-

R , coeficiente de correlação.

^a Teste de correlação bivariada (coeficiente de Spearman).

^b Valor de p significativo $\leq 0,05$.

Discussão

Observou-se que a maioria dos participantes era do gênero feminino, com prevalência de neoplasia mamária, o que confirma os achados na literatura para o estado de Sergipe, para os anos de 2014/2015.¹

A população pesquisada apresentou média de idade superior a 40 anos, semelhante ao encontrado em estudos anteriores.¹¹ Observou-se um aumento da idade no Grupo 2 em relação ao Grupo 1, sendo que tal dado também foi relatado pela literatura pesquisada.¹²

A maioria dos pesquisados (84,5%) realizou procedimento cirúrgico e, em seguida, foi submetida a tratamento quimioterápico e/ou radioterápico. A conduta médica adotada também foi citada na literatura, uma vez que, no estadiamento inicial, o tratamento indicado é a cirurgia. Tal procedimento possibilita a remoção completa do tumor e propicia maiores chances de cura. Em seguida, como tratamento, são indicadas radioterapia e quimioterapia, isoladas ou de forma concomitante.¹³

A tipo de tratamento mais frequentemente escolhido pela equipe médica foi a associação de quimioterapia e radioterapia (46,6%), seguida de quimioterapia (37,9%) e de radioterapia (15,5%). Sabe-se que a determinação do tipo de tratamento está diretamente relacionada ao tipo de tumor, e, na literatura pesquisada, foram encontrados valores elevados para a quimioterapia.¹³

Com relação ao uso dos medicamentos quimioterápicos, observou-se que a ciclofosfamida foi mais significativa para a determinação das alterações nos limiares auditivos, a qual é relatada na literatura como ototóxica e capaz de lesionar as células ciliares da cóclea.¹⁴

O tipo predominante de perda auditiva foi a sensorioneural, condizente com perdas auditivas causadas por substâncias ototóxicas cocleares, com acometimento inicial das frequências agudas.^{2,3,11,15,16}

Na análise do audiograma, verificou-se que a piora dos limiares auditivos se deu a partir da frequência de 4 kHz para os casos de perdas auditivas sensorioneurais. Dentre as frequências

mais acometidas, foi diagnosticada alteração nas frequências de 6 kHz, seguida da de 8 kHz, o que corrobora com a literatura.¹⁷ Pesquisadores na área relatam que as primeiras frequências a serem atingidas são as de 6.000 e 8.000 Hz e, com o seguimento do tratamento, a perda auditiva pode avançar para as do tipo grave. Em contrapartida, há estudos que relatam um acometimento maior nas frequências de 3.000 e 4.000 Hz.¹¹

Verificou-se que, dos 15 sujeitos que apresentaram perda auditiva, 23,3% relataram piora dos limiares auditivos pós-quimioterapia e 6,7% pós-radioterapia e, conseqüentemente, queixas auditivas. Pesquisadores apontaram em seus estudos que, quando há alteração na frequência de 4 kHz, pode existir a presença de queixas auditiva; sendo assim, tal dado explica a queixa de piora auditiva na população pesquisada, uma vez que é possível detectar alteração a partir da frequência de 4 kHz.¹⁰

A presença de zumbido foi considerada uma queixa relevante. Esteve presente em 62,8% do Grupo 1 e em 60,0% do Grupo 2. A literatura também aponta uma alta incidência de zumbido, uma vez que este é um sintoma comum em pacientes submetidos a tratamento oncológico, o que pode ser observado mesmo diante da ausência de perda auditiva.^{2,15,17,18}

Não houve correlação entre apresentar dificuldade para escutar e ter perda auditiva. Este dado pode ser justificado pelo fato de as frequências mais acometidas serem as mais agudas, sendo que as queixas são mais frequentes quando atingem as frequências da fala.¹⁷

Com relação ao tratamento oncológico, a média de sessões de radioterapia e de quimioterapia foi semelhante nos dois grupos. A literatura relata que é necessário considerar que quanto maior o tempo de permanência da substância tóxica no organismo, maior o efeito nocivo desta, embora haja diferenças individuais na resposta ao agente tóxico e variáveis facilitadoras da ototoxicidade, como antecedentes familiares de surdez, susceptibilidade individual, entre outras.^{17,19}

Conclusão

Verificou-se presença de perda auditiva nos sujeitos em tratamento oncológico, sendo a associação da quimioterapia e da radioterapia determinante para a alteração dos limiares auditivos. A ciclofosfamida foi o medicamento mais frequente e que apresentou correlação positiva com a perda auditiva. Na população submetida ao tratamento oncológico, constatou-se alta frequência de queixas de zumbido e dificuldade de entendimento da fala, mesmo diante da ausência de perda auditiva.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde. Estimativas 2014: Incidência de câncer no

Brasil; 2013. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/>

2. Hirose Y, Simon JA, Ou HC. Hair cell toxicity in anti-cancer drugs: evaluating an anti-cancer drug library for independent and synergistic toxic effects on hair cells using the zebrafish lateral line. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2011;12:719-28.
3. Bhandare N, Jackson A, Eisbruch A, Pan CC, Flickinger JC, Antonelli P, et al. Radiation therapy and hearing loss. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:50-7.
4. Ding D, Allman BL, Salvi R. Review: ototoxic characteristics of platinum antitumor drugs. *Anat Rec.* 2012;295:1851-67.
5. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:1695-704.
6. Oh SY, Wasif N, Garcon MC, Rodriguez G, Saif MW. Ototoxicity associated with oxaliplatin in a patient with pancreatic cancer. *JOP.* 2013;14:676-9.
7. Low W, Kong S, Tan M. Ototoxicity from combined cisplatin and radiation treatment: an in vitro study. *Int J Otorhinolaryngol.* 2010;1:29.
8. Almeida EOC, Costa CB, Oliveira SRT, Umeoka MTH. Audiometria tonal e emissões otoacústicas – produtos de distorção em pacientes tratados com cisplatina. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;10:203-8.
9. Schultz C, Goffi MVS, Helena P, Liberman P. Classificação das perdas auditivas em oncologia. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75:634-41.
10. Liberman P, Goffi-gomez MV, Schultz C, Lopes LF. Quais as frequências audiométricas acometidas são responsáveis pela queixa auditiva nas disacusias por ototoxicidade após o tratamento oncológico? *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2012;16:26-31.
11. Dell’Aringa AHB, Isaac ML, Arruda GV, Dell’Aringa AR, Esteves MC. Audiological findings in patients treated with radiotherapy for head and neck tumors. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010;76:527-32.
12. Honoré HB, Bentzen SM, Møller K, Grau C. Sensory-neural hearing loss after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: individualized risk estimation. *Radiother Oncol.* 2002;65:9-16.
13. Frigato S, Hoga LAK. Assistência à mulher com câncer de colo uterino: o papel da enfermagem. *Rev Bras Cancerol.* 2003;49:209-14.
14. Bacon M, James K, Zee B. A comparison of the incidence, duration, and degree of the neurologic toxicities of cisplatin-paclitaxel (PT) and cisplatin-cyclophosphamide (PC). *Int J Gynecol Cancer.* 2004;13:428-34.
15. Petsuksiri J, Sermsree A, Thephamongkhon K, Keskoool P, Thongyai K, Chansilpa Y, et al. Sensorineural hearing loss after concurrent chemoradiotherapy in nasopharyngeal cancer patients. *Radiother Oncol.* 2011;6:2-8.
16. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, Mulrooney DA, Chamaitilly WKK, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA.* 2013;309:2371-81.
17. Almeida EOC, Umeoka WG, Viera RCMI. Estudo audiométrico de alta frequência em pacientes curados de câncer tratados com cisplatina. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008;74:382-90.
18. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, Mulrooney DA, Chamaitilly WKK, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA.* 2013;309:2371-81.
19. Almeida EOC, Costa CB, Oliveira SRT, Umeoka MTH. Audiometria tonal e emissões otoacústicas – produtos de distorção em pacientes tratados com cisplatina. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;10:2038.