

OTOTOXIDADE DA CISPLATINA: SÉRIE DE CASOS

LUIZ ALBERTO ALVES MOTA*, MARÍLIA SILVINO IGLÉSIAS MELO, MARIA HELOÍSA PEDROSA SANTOS, KÁTIA MARIA GOMES DE ALBUQUERQUE, CRISTIANA DE LIMA TAVARES

Trabalho foi realizado no Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC)

RESUMO

OBJETIVO. Avaliar a evolução clínica e audiométrica de indivíduos submetidos à quimioterapia com cisplatina.

MÉTODOS. Foram avaliadas descritivamente quatro voluntárias, todas do gênero feminino e com idades entre 38 e 69 anos. Todas realizaram exame otorrinolaringológico e avaliação audiológica com audiometria tonal, vocal e imitanciométrica antes e após o tratamento com cisplatina. Além disso, todas foram avaliadas subjetivamente pré e pós-quimioterapia por meio de aplicação de questionário.

RESULTADOS. Uma voluntária não apresentou alterações auditivas. Três voluntárias apresentaram déficit auditivo sensorioneural, bilateral, de leve a moderado nas frequências de 6kHz e 8 kHz após quimioterapia com cisplatina. Todas as voluntárias que desenvolveram perda auditiva apresentaram a queixa de zumbido após o tratamento.

CONCLUSÃO. Por ser a cisplatina considerada droga ototóxica, é necessário o acompanhamento audiológico de pacientes submetidos à quimioterapia com essa droga, no intuito de realizar o diagnóstico precoce de perdas auditivas.

UNITERMOS: Audiometria. Audição. Cisplatina.

*Correspondência

Rua Venezuela, 182
Espinheiro – Recife/PE
Cep: 52020-170
luizmota10@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A perda auditiva é um dos distúrbios sensorioneurais mais comuns em seres humanos e acomete quase 10% da população adulta¹.

A etiologia das perdas auditivas pode ser congênita ou adquirida, sendo uma das adquiridas o uso de drogas ototóxicas, dentre as quais está a cisplatina²⁻⁴.

Apesar de ser um antineoplásico bastante eficaz na terapia de vários tumores, é uma droga que apresenta alto grau de toxicidade, podendo causar alterações renais⁵ e auditivas, hepatotoxicidade⁶, mielossupressão, neuropatia periférica e efeitos gastrointestinais, como náuseas e vômitos⁷.

A cisplatina, por ser uma droga ototóxica, pode alterar total ou parcialmente a função coclear e/ou vestibular, por lesar estruturas sensoriais da orelha interna, principalmente pelo comprometimento das células ciliadas externas^{3,4}. O mecanismo dessa lesão celular seria iniciado pela produção de radicais livres, que causaria depleção dos níveis de glutatona e da atividade de enzimas antioxidantes da cóclea, como a catalase, a glutatona peroxidase e a glutatona redutase, que levaria à peroxidação lipídica, resultando, assim, na toxicidade celular⁸⁻⁹. Diversos estudos vêm sendo realizados no intuito de descobrir drogas que, associadas à cisplatina possam evitar ou diminuir seus efeitos tóxicos, sem, no entanto, diminuir sua eficácia antineoplásica, a exemplo dos agonistas da adenosina¹⁰, do extrato de ginkgo biloba³, da vitamina E¹¹ e da aminofostina, necessitando essa de mais estudos⁴.

Os efeitos ototóxicos da cisplatina manifestam-se por uma perda auditiva, geralmente sensorioneural, simétrica, bilateral e irreversível¹²⁻¹³, podendo apresentar zumbidos associados¹⁴. Atinge principalmente as altas frequências e, posteriormente, com o

aumento cumulativo da dose, pode comprometer frequências mais baixas¹⁵⁻¹⁶, chegando, inclusive, a atingir frequências consideradas importantes para a compreensão da fala (3kHz e 4 kHz)¹⁷. A incidência e a magnitude das perdas auditivas também aumentam significativamente com o acúmulo da dose^{16,18}. As doses de cisplatina suficientes para causar alterações dos limiares auditivos variam na literatura de 200mg/m² a 300mg/m²¹².

Vários são os fatores que podem influenciar seu potencial de toxicidade, como dose, duração, susceptibilidade individual¹² e idade, sendo a idade em que se realizou o tratamento e a dose cumulativa da droga os dois fatores de risco mais importantes na perda auditiva relacionada à cisplatina¹⁹.

É de fundamental importância a monitorização da função auditiva nos pacientes submetidos ao tratamento com cisplatina^{14,17}. Assim, é possível realizar a detecção precoce das perdas auditivas e/ou reavaliar a dosagem da droga sem, entretanto, reduzir sua atividade antineoplásica, com a finalidade de evitar maiores comprometimentos auditivos, antes que essas perdas atinjam a faixa de discriminação vocal.

Além disso, é importante criar o perfil dessas perdas auditivas adaptadas à realidade de um hospital público do Nordeste, onde as condições socioeconômicas dos pacientes são adversas.

Dessa forma, nosso estudo objetivou avaliar a evolução clínica e audiométrica dos pacientes submetidos à quimioterapia com cisplatina.

MÉTODOS

Este estudo foi realizado no ambulatório de otorrinolaringologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) – Universidade de Pernambuco, Recife, no período de novembro de 2005 a

agosto de 2006, com portadores de neoplasias malignas encaminhados do setor de oncologia do HUOC (CEON) e que iriam iniciar tratamento quimioterápico com cisplatina.

Nesse período foram avaliadas quatro voluntárias portadoras de neoplasias malignas, sendo duas portadoras de câncer de colo de útero e duas portadoras de câncer avançado de ovário. Todas do gênero feminino e com idades que variaram de 38 a 69 anos.

A bateria de testes audiológicos que avalia a audição periférica é compreendida pela audiometria tonal, audiometria vocal e imitanciométrica. Os dados obtidos nessa avaliação devem ser considerados em conjunto e dão informações sobre os limiares auditivos (intensidades mínimas audíveis), o tipo e o grau das perdas²⁰.

A audiometria tonal visa obter os limiares auditivos por condução (ou via) aérea e óssea, em uma cabina acústica. Quando a audiometria é por via aérea, ela é realizada por meio de fones auriculares. Pesquisam-se as frequências de 250Hz, 500Hz, 1kHz, 2kHz, 3kHz, 4kHz, 6kHz e 8 kHz em uma orelha e na outra, com a finalidade de obter o limiar auditivo de cada frequência. Se os resultados forem maiores que 25 dBNA (em adultos), realiza-se a audiometria por via óssea²¹.

Nesse tipo de avaliação, o sinal de teste é apresentado por um vibrador ósseo colocado na mastóide do paciente. São pesquisados os limiares auditivos nas frequências de 500Hz a 4kHz²¹.

A classificação da mínima audibilidade considerada normal é 20 dBNA em todas as frequências testadas, segundo sugestão do Conselho Federal de Fonoaudiologia²⁰.

A audiometria vocal tem como objetivo avaliar a habilidade do paciente de perceber e reconhecer os sons da fala. A bateria básica inclui os testes de "limiar de recepção de fala" e "índice (percentual) de reconhecimento de fala" (IRF ou IPRF). O IRF geralmente é considerado adequado quando o percentual das repetições de palavras corretas situa-se em torno de 90%²¹.

O outro exame que compõe a avaliação audiológica básica, a imitanciométrica, serve para identificar e classificar as alterações de orelha média, além de avaliar a cóclea e as desordens de tronco encefálico. Os dois testes mais importantes dessa etapa são a timpanometria e a pesquisa do reflexo estapediano. As medidas da timpanometria refletem mudanças ocorridas no sistema tímpano-ossicular quando a pressão aérea é modificada no meato acústico externo. A pesquisa dos níveis do reflexo estapediano indica a menor intensidade de estímulo acústico capaz de provocar uma mudança mínima mensurável da complância da orelha média²².

Considerou-se como critério de inclusão que as pacientes não apresentassem queixas auditivas prévias, com audiometria tonal (com a finalidade de verificar os limiares tonais mínimos), vocal (visando verificar o limiar de recepção de fala e o índice de reconhecimento de fala) e imitanciométrica (para verificar o funcionamento da orelha média, pois doenças dessa porção da orelha²³⁻²⁴ podem gerar sinais e sintomas que também ocorrem com a exposição ao agente ototóxico^{12-14,16,18}) dentro dos limites da normalidade e em início de tratamento com cisplatina.

As voluntárias portadoras de perdas auditivas prévias, que já haviam realizado quimioterapia anteriormente ou em uso de qualquer outra droga ototóxica foram excluídas do estudo.

Este trabalho contou com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Oswaldo Cruz – HUOC (n° 29057). Todas as voluntárias assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido após serem informadas sobre os objetivos e a metodologia dos testes a serem realizados, assim como foram esclarecidas sobre a inclusão dos seus resultados em dados do estudo e a possível publicação em literatura científica.

As pacientes foram submetidas a uma anamnese dirigida por meio da aplicação de questionário antes e após a quimioterapia, visando conhecer a história audiológica prévia, uma vez que se pode apresentar sinais e sintomas audiológicos mesmo com os exames audiométricos normais, e monitorizar clinicamente a paciente após o tratamento. Foi também realizado exame otorrinolaringológico, para excluir a possibilidade de infecção ou cerúmen em excesso, que prejudicariam a acurácia da audiometria e imitanciométrica.

Todas as voluntárias realizaram audiometria tonal convencional (de 250Hz a 8kHz), vocal (limiar de recepção de fala e o índice de reconhecimento de fala) e imitanciométrica, antes do início e após o término da quimioterapia, tendo sido realizadas pela mesma fonoaudióloga. Para a realização das audiometrias foi utilizado o audiômetro da marca Interacoustics, modelo AC 40, com fones auriculares supra-aurais convencionais tipo TDH 39, em cabina acusticamente tratada. Para a realização da imitanciométrica foi utilizado o imitanciômetro Interacoustics modelo AZ 7.

Consideraram-se normais limiares auditivos ≤ 20 dBNA nas frequências testadas, seguindo orientação do Conselho Federal de Fonoaudiologia²².

RESULTADOS

Neste estudo foram avaliadas quatro pacientes.

A voluntária 1, de 69 anos, sem queixas auditivas prévias e com diagnóstico de carcinoma de ovário avançado, foi submetida a seis ciclos de quimioterapia com plactaxel e cisplatina, sendo essa na dose de 60mg/m² (total de 360mg/m²). Essa voluntária não apresentou aparecimento de queixas clínicas após o tratamento e observamos que a audiometria e a imitanciométrica pré e pós-quimioterapia mantiveram-se na normalidade. O plactaxel não é considerado droga ototóxica.

A voluntária 2, de 63 anos, portadora de carcinoma de colo de útero, não relatava nenhuma queixa auditiva e apresentava audiometria e imitanciométrica normal pré-cisplatina. Realizou oito ciclos de 30mg/m² semanais de cisplatina, totalizando 240mg/m². Ao terminar o tratamento, realizou nova avaliação audiológica, que evidenciou perda auditiva moderada nas frequências de 6kHz e 8kHz e discreta diminuição no reconhecimento de fala (92%), apesar desse índice ainda ser considerado normal. Salienta-se o aparecimento da queixa de zumbido, que não soube precisar exatamente quando surgiu.

A voluntária 3, de 48 anos, com carcinoma de ovário avançado, audiometria e imitanciométrica pré-quimioterapia normal e sem queixas auditivas, realizou cinco ciclos de cisplatina e plactaxel, sendo a cisplatina na dose de 60mg/m² por ciclo, em um total de 300mg/m². Essa paciente também referiu o aparecimento de zumbidos, não associados a outros sintomas auditivos. A

audiometria pós-cisplatina demonstrou o aparecimento de déficit auditivo leve para a frequência de 8kHz, mas ainda não mostrava diminuição do índice de reconhecimento de fala.

A voluntária 4, de 38 anos, portadora de carcinoma de colo de útero, tratada com 240mg/m² de cisplatina, apresentou audiometria pós-quimioterapia evidenciando perda auditiva leve em 6kHz e 8kHz, com índice de reconhecimento de fala sem alteração. Relatou o surgimento de zumbidos durante o tratamento. Apresentava audiometria e imitanciometria antes do uso da cisplatina sem anormalidades e não referia nenhuma queixa auditiva prévia.

Foram realizados no total oito exames de audiometrias tonal, vocal e imitanciometria. Na Tabela 1 encontram-se os resultados audiométricos de cada voluntária. As imitanciometrias normais permitiram descartar doenças na orelha média como causas de queixas auditivas.

Verificou-se que uma voluntária apresentou limiares audiométricos normais em toda a faixa de frequências testadas até o término do tratamento. Três voluntárias apresentaram déficit auditivo de leve a moderado nas frequências de 6kHz e 8kHz após o tratamento com cisplatina, sendo essa perda sensorioneural e bilateral. Em duas voluntárias houve perda auditiva em 6kHz e em três voluntárias houve déficit em 8kHz.

A imitanciometria estava normal em todas as voluntárias e o índice de reconhecimento de fala estava discretamente diminuído na voluntária 2.

Quanto aos achados subjetivos pré e pós-tratamento, esses estão descritos na Tabela 2, evidenciando que três das quatro voluntárias apresentaram queixa de zumbidos após a administração de cisplatina. Esse dado permite considerar a possibilidade de que o zumbido está associado à perda auditiva, necessitando de tratamento específico e reavaliações audiométricas periódicas.

DISCUSSÃO

A ototoxicidade da cisplatina vem sendo amplamente estudada nos últimos anos. A incidência das perdas auditivas relacionadas à cisplatina é muito variável na literatura. Essa variação está muito relacionada à dose total utilizada e à forma de administração da droga¹³.

Stohr et al. (2005) detectaram perda auditiva em 51% dos pacientes submetidos ao tratamento com cisplatina, sendo essa principalmente nas frequências de 4 kHz a 8kHz¹⁸.

Dishtchenian et al. (2000) detectaram déficit auditivo em 66% dos pacientes que fizeram uso de cisplatina¹².

Pasic e Dobie (1991) acharam perda auditiva em 77% dos pacientes, especialmente nas frequências de 6kHz e 8kHz, o que mostra concordância dos nossos achados com os descritos na literatura¹⁶.

No estudo de Borges et al. (2001), a perda auditiva após o uso de cisplatina, inicialmente, também estava localizada entre 6kHz e 8kHz, chegando a 87,5% a incidência de perdas¹³.

No mesmo estudo citado acima, de Stohr et al. (2005), foi descrito que o início das perdas auditivas ocorria para doses superiores a 240mg/m²; já Dishtchenian et al. (2000) só observaram déficit auditivo para doses superiores a 300mg/m². A maioria dos autores, entretanto, concordou que quanto maior a dose utilizada, maior será a perda auditiva desenvolvida¹⁵⁻¹⁷.

Tabela 1 - Descrição audiométrica de cada voluntária em dB, pré e pós-cisplatina

Frequência (Hz)	Voluntária 1		Voluntária 2		Voluntária 3		Voluntária 4	
	Antes QT	Após QT	Antes QT	Após QT	Antes QT	Após QT	Antes QT	Após QT
250	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20
500	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20
1000	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20
2000	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20
3000	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20
4000	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20
6000	≤20	≤20	≤20	>20	≤20	≤20	≤20	>20
8000	≤20	≤20	≤20	>20	≤20	>20	≤20	>20

Tabela 2 - Investigação subjetiva das queixas das voluntárias, antes e depois do uso da cisplatina

Queixas clínicas	Voluntárias			
	1	2	3	4
Surdez prévia	-	-	-	-
Queixa auditiva prévia	-	-	-	-
Percepção de perda auditiva pós-QT	-	-	-	-
Tonturas pós QT	-	-	-	-
Zumbidos pós QT	-	+	+	+
Perda de equilíbrio pós QT	-	-	-	-

No nosso estudo, a voluntária 1, que foi submetida à dose de 360mg/m², maior dose entre a amostra, não desenvolveu déficit auditivo, enquanto a voluntária 2, que fez uso de 240mg/m², desenvolveu perda auditiva moderada. Esse fato pode ser justificado pela susceptibilidade de cada voluntária, sendo um fator importante a ser considerado.

Um fator significativo neste estudo foi a queixa de zumbido presente em três das quatro pacientes, sendo observado em todas elas que desenvolveram perda auditiva, não sendo relatada por nenhuma delas percepção de diminuição da acuidade auditiva ou qualquer outro sintoma subjetivo. Zocoli et al. (2003) já haviam descrito em trabalho anterior incidência de 46% de zumbidos em sua casuística.

A audiometria tonal é um método eficaz e um dos mais comumente utilizados para o diagnóstico da ototoxicidade da cisplatina¹³. A avaliação prévia ao tratamento e após cada ciclo da droga é fundamental para o diagnóstico precoce de perdas auditivas. Dessa forma, é possível flagrar o início das perdas auditivas e, em conjunto, paciente, oncologista e otorrinolaringologista discutirem a possibilidade de alteração na quimioterapia, sem haver diminuição da eficácia do tratamento. Não foram encontrados relatos associando carcinomas de ovário e colo de útero e perda auditiva. Há relatos associando o uso de cisplatina com o surgimento de zumbido e perda auditiva^{12-14,16,18}. Entretanto, como não houve grupo controle, não se pode descartar a possibilidade da perda auditiva ter ocorrido ao acaso. No presente estudo, entretanto, não foi realizada audiometria entre os ciclos de quimioterapia, não sendo possível verificar em qual ciclo ocorreu o início das perdas auditivas.

Necessita-se, dessa forma, de mais estudos, já que não há um consenso entre autores a respeito dessas doses. A possibilidade de o zumbido estar relacionado com a perda auditiva justifica que se pesquise a queixa de zumbido com exames audiológicos (audiometrias tonal e vocal e imitanciométrica), constatando ou não perda auditiva.

CONCLUSÃO

Verificou-se alteração nos limiares auditivos e aparecimento da queixa de zumbido em três voluntárias após o uso da cisplatina.

Ressalta-se que esses são resultados descritivos, necessitando de uma amostra maior para que se possa afirmar que se tratam de resultados reprodutíveis e aplicáveis para a população em geral.

Conflito de interesse: não há.

SUMMARY

CISPLATIN OTOTOXICITY: SERIES OF CASES

OBJECTIVE. To evaluate the clinic and audiometric evolution of individuals who underwent chemotherapy with cisplatin.

METHODS. Four volunteers, all women, between 38 and 69 years of age were descriptively evaluated. All did otorhinolaryngiatric exam and audiometric evaluation with tonal and speech audiometric and impedance tests before and after treatment with cisplatin. In addition, all were subjectively evaluated pre- and post-chemotherapy by a questionnaire.

RESULTS. One volunteer did not present auditory disorders. Three volunteers presented bilateral hearing loss, mild to moderate in 6kHz and 8kHz frequencies, after chemotherapy with cisplatin. All volunteers who developed hearing loss after treatment also presented tinnitus.

CONCLUSION. Since cisplatin is considered ototoxic, all individuals undergoing chemotherapy with this drug must be submitted to audiometric monitoring for early diagnosis of a hearing loss. [Rev Assoc Med Bras 2007; 53(4): 370-3]

KEY WORDS: Audiometry. Hearing. Cisplatin.

REFERÊNCIAS

- Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of internal medicine. 15ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2002. p.192-201.
- Rademaker-Lakahai JM, Cruel M, Zuur L, Baas P, Beijnen JH, Simisy J, et al. Relationship between cisplatin administration and the development of ototoxicity. J Clin Oncol. 2006;24:918-24.
- Hypolito MA, Oliveira JAA, Rossato M, Holanda F. Ototoxicidade da cisplatina e otoproteção pelo extrato de ginkgo biloba às células ciliadas externas: estudo anatômico e fisiológico. Rev Bras Otorrinol. 2003;69:504-11
- Hypolito MA, Oliveira JAA, Lessa RA, Rossato M. Otoproteção da aminofostina aos efeitos ototóxicos da cisplatina: estudo em cobais albinas por emissões otoacústicas produtos de distorção e microscopia eletrônica de varredura. Rev Bras Otorrinolaringol. 2005;71:168-273.
- Cetin R, Devrin E, Kiliçoglu B, Avci A, Candir O, Durak I. Cisplatin impairs antioxidant system and causes oxidation in rat kidney tissues; possible protective roles of natural antioxidants foods. J Appl Toxicol. 2006;26:42-6.
- Pratibha R, Sameer R, Rataboli PV, Bhiwgade DA, Dhume CV. Enzymatic studies of cisplatin induced oxidative stress in hepatic tissue of rats. Eur J Pharmacol. 2006;532:290-3.
- Yamaguchi K, Shimamura T, Komatsu Y, Takagane A, Yoshiota T, Saitoh S, et al. Phase I-II study of biweekly paclitaxel administration with fixed-dose-rate cisplatin advanced gastric cancer. Gastric Cancer. 2006;9:36-43.
- Rybak LP, Whitworth C, Somani S. Application of antioxidants and other agents to prevent cisplatin ototoxicity. Laryngoscope. 1999;109:1740-4.
- Rybak LP, Husain K, Morris C, Whitworth C, Somani S. Effects of protective agents against cisplatin ototoxicity. Am J Otol. 2000;21:513-20.
- Whitworth CA, Kamkumar V, Jones B, Tsukasaki N, Rybak LP. Protection against cisplatin ototoxicity by adenosine agonists. Biochem Pharmacol. 2004;67:1801-7.
- Kalkanis JG, Whitworth C, Rybak LP. Vitamin E reduces cisplatin ototoxicity. Laryngoscope. 2004;114:538-42.
- Dishtchekenian A, Iorio MCM, Petrilli AS, Paiva ER, Azevedo MF. Acompanhamento audiológico em pacientes com osteossarcoma submetidos à quimioterapia com cisplatina. Rev Bras Otorrinolaringol. 2000;66:580-09.
- Borges GC, Borges RHM, Baraúna GN, Lopes Filho O. Ototoxicidade causada pela cisplatina em crianças: Estudo retrospectivo. Rev Bras Otorrinolaringol. 2001;67:292-5.
- Zocoli R, Reichow SL, Zocoli AMF. Emissões otoacústicas x Cisplatina: detecção precoce da ototoxicidade em pacientes oncológicos. Rev Bras Otorrinolaringol. 2003;69:222-5.
- Fausti SA, Henry JA, Schaeffer HI, Olson DJ, Frey RH & Bagby GC. High-Frequency Monitoring for Early Detection of Cisplatin Ototoxicity. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1993; 101:985-91.
- Pasic TR, Dobie RA. Cis-platinum ototoxicity in children. Laryngoscope. 1991;101:985-91.
- Garcia AP, Iorio MCM, Petrilli AS. Monitoramento da audição de pacientes expostos à cisplatina. Rev. Bras. Otorrinolaringol., 2003; 69:215-21.
- Stohr W, Langer T, Kremers A, Bielack S, Lamprech-Dinnesen A, Frey E, et al. Cisplatin-induced ototoxicity in osteosarcoma patients: a report from the late effects surveillance system. Cancer Invest. 2005; 23: 201-7.
- Li Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in children: influence of age and cumulative dose. Eur. J. Cancer. 2004; 40: 2445-51.
- Ribas A, Costa AT. Conselho Federal de Fonoaudiologia: Manual de orientação aos fonoaudiólogos que atuam na área de audiologia [citado 12 abr 2007]. Disponível em: <http://www.fonoaudiologia.org.br/doc/manual-fonopdf>.
- Frazza MM, Caovilla HH, Munhoz MSL, Silva MLG, Gananga MM. Audiometria tonal e vocal. In: Munhoz MSL, Caovilla HH, Silva MLG, Gananga MM. Audiologia clínica. São Paulo: Atheneu; 2003. [Série Otoneurologia].
- Gama MR. Interpretando uma avaliação audiológica básica. In: Gama MR, organizador. Resolvendo casos em audiologia. São Paulo: Summus; 2001.
- Hungria H. Otorrinolaringologia. 8ª ed. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan; 2000. p.394.
- Hungria H. Otorrinolaringologia. 8ª ed. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan; 2000. p.508-9.

Artigo recebido: 06/01/07

Aceito para publicação: 07/05/07