

## Estudo audiométrico de alta frequência em pacientes curados de câncer tratados com cisplatina

## High Frequency Audiometric Study in Cancer-Cured Patients Treated with Cisplatin

Elizabeth Oliveira Crepaldi de Almeida <sup>1</sup>, Waléria Gama Umeoka <sup>2</sup>, Rafaela Corcelli Viera <sup>3</sup>, Ilmara Fátima de Moraes <sup>4</sup>

Palavras-chave: antineoplásicos, audiometria, câncer, ototoxicidade.

Keywords: antineoplastic drugs, audiometry, cancer, ototoxicity.

### Resumo / Summary

Alterações auditivas têm sido encontradas em pacientes submetidos à quimioterapia devido à ototoxicidade, daí a importância da investigação audiológica nesses casos. **Objetivo:** Avaliar os limiares de audibilidade nas altas frequências em indivíduos curados de câncer, tratados com cisplatina e associações, para verificar possível perda auditiva como seqüela do tratamento. Local e data do estudo: Campinas - SP, em 2006. **Material e Método:** Roteiro de anamnese, otoscópio e audiômetro. Dez voluntários, entre 5 a 27 anos, foram submetidos a anamnese; meatoscopia; audiometria tonal convencional e de altas frequências. Forma de Estudo: Clínico experimental. **Resultados:** O kappa ponderado evidenciou diferença significativa entre as orelhas em 50% das 14 frequências avaliadas. Oito participantes apresentaram perda auditiva. O acometimento iniciou-se em 1 kHz, com crescimento acentuado a partir de 6kHz. O Teste Exato de Fisher evidenciou associação significativa apenas para dose e orelha direita nas altas frequências. **Conclusão:** É possível que as perdas auditivas detectadas devam-se, pelo menos parcialmente, à ototoxicidade dos antineoplásicos utilizados, a qual pode ocorrer mesmo após a interrupção do tratamento. Sugere-se estabelecer protocolo de acompanhamento audiológico no tratamento quimioterápico.

Hearing loss has been described in patients undergoing chemotherapy, given the ototoxic nature of these drugs. An audiological investigation is relevant in such cases. **Aim:** to assess audibility thresholds at high frequencies in individuals with cancer that was treated successfully with cisplatin and its associations, to verify possible hearing loss as a side effect of therapy. Site and date of the study: Campinas, Sao Paulo, in 2006. **Material and Method:** Ten volunteers aged between 5 and 27 years were assessed by a clinical history, otoscopy, and conventional and high frequencies audiometry in this clinical and experimental study. **Results:** A kappa coefficient statistical analysis revealed significant differences between ears in 50% of 14 frequencies that were evaluated. Eight participants presented hearing losses, which started at 1 kHz, increasing markedly at 6 kHz and above. Fisher's Exact Test revealed a significant association only with the dose and the right ear at high frequencies. **Conclusion:** It is possible that the hearing loss detected in this study is at least partially due to the ototoxicity of antineoplastic drugs; such loss may occur even after treatment is interrupted. We suggest that a protocol for audiological follow-up of patients undergoing chemotherapy should be created.

<sup>1</sup> Doutorado em Educação, Professora titular da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

<sup>2</sup> Graduada em Fonoaudiologia, Fonoaudióloga.

<sup>3</sup> Graduada em Fonoaudiologia, Fonoaudióloga.

<sup>4</sup> Mestre em Psicologia, Pesquisadora Presidente da Associação Beneficente São Lucas. Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Endereço para correspondência: Elizabeth Oliveira Crepaldi de Almeida - Av. Maria Martins Otoboni 210 Jd. Pedregulho 12306-700 Jacareí SP. Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 24 de fevereiro de 2007. cod 3696.

Artigo aceito em 7 de maio de 2007.

---

## INTRODUÇÃO

---

A cisplatina é uma potente droga antineoplásica utilizada em larga escala tanto em pacientes adultos quanto em crianças na terapia de câncer avançado. Um dos seus efeitos colaterais é a ototoxicidade, relacionada diretamente à dose e a forma de administração, ou seja, o seu uso em dose alta em uma única apresentação afeta mais a audição do que quando esta mesma dosagem é fracionada<sup>1,2</sup>.

A cisplatina é ministrada contra vários tipos de cânceres humanos, tais como tumores do testículo e ovário, câncer da cabeça e pescoço, câncer do pulmão e de células germinativas. Este antineoplásico é efetivo na quimioterapia quando administrado por via intraperitoneal ou intravenosa e tem potencial terapêutico em grande variedade de neoplasias humanas, principalmente no tratamento destes tumores<sup>3</sup>.

As substâncias tóxicas podem chegar ao Órgão de Corti e aos epitélios neurosensoriais do labirinto posterior, a partir de uma dada concentração no sangue, por meio dos líquidos labirínticos. Os ototóxicos produzem sintomas cocleares e vestibulares, associados ou não. Esses sintomas podem aparecer de forma lenta e insidiosa mesmo depois de suprimida a administração do medicamento, havendo, de modo geral, relação direta entre a dose administrada e a gravidade da lesão otológica. É preciso considerar que quanto mais tempo a substância tóxica permanece no organismo, maior seu efeito nocivo, embora haja diferenças individuais na resposta ao agente tóxico e variáveis facilitadoras da ototoxicidade, como antecedentes familiares de surdez, suscetibilidade a ruído, entre outras<sup>4</sup>.

Indivíduos que fazem uso de quimioterápicos como, por exemplo, a cisplatina, poderiam evitar um processo degenerativo do Órgão de Corti caso fosse monitorada e/ou detectada precocemente a ototoxicidade<sup>5</sup>.

Há quem defenda que a audiometria tonal de altas frequências auxilia a detecção da ototoxicidade por cisplatina e que as frequências de 12.000Hz e 14.000Hz são especialmente importantes, contudo os dados da audição podem ser reduzidos por meio de mudanças na dosagem das drogas ou nos métodos de tratamento<sup>1</sup>.

A audiometria tonal de altas frequências é um exame que permite a investigação das respostas basais da cóclea, avaliando a audição nas frequências de 8.000 a 20.000 Hz, dependendo do audiômetro clínico utilizado<sup>6,7</sup>. Atualmente, é considerado um instrumento relevante para o diagnóstico precoce de perdas auditivas sensorio-neurais, pois a maioria tem início nas frequências mais altas<sup>6-8</sup>. Pesquisas com pacientes submetidos a tratamento clínico com ototóxicos apontaram o importante papel proporcionado pela audiometria de altas frequências na monitorização de perdas auditivas<sup>1,5,9</sup>.

Além disso, estudos apontam que as altas frequências são necessárias para a discriminação consonantal e re-

conhecimento de fala, pois as pessoas que possuem algum déficit auditivo nestas frequências apresentam dificuldade de compreensão de fala em ambientes ruidosos<sup>10</sup>.

A principal aplicação da audiometria em altas frequências é a monitorização da audição em pacientes com suspeita de alteração da audição, sendo de destaque a ototoxicidade, seqüelas de otite média, insuficiência renal crônica, presbiacusia, avaliação do processamento auditivo, investigação de alteração auditivas em famílias com portadores de deficiência auditiva de origem genética e monitorização de indivíduos com exposição frequente ao ruído<sup>11, 12</sup>.

## Câncer

Câncer é um conjunto de doenças de variadas localizações e de diferentes tipos morfológicos, que têm em comum duas características biológicas principais: o crescimento celular descontrolado e a capacidade de se estender além do tecido em que se origina. Porém, existe variabilidade quanto ao estágio em que o câncer é detectável pelos recursos diagnósticos disponíveis<sup>13</sup>.

Os tumores de células germinativas, também conhecido como teratomas, tumor do seio endodérmico ou carcinoma embrionário, se originam de células chamadas germinativas, que acabam seguindo um caminho contrário ao da normalidade, de modo que quando iniciam o processo de divisão celular, formam tumores, os quais evidenciam indícios de cabelos, dentes, tecido de pele e outros. Em outros casos, as células germinativas dão origem a tumores malignos e passam a ter comportamento agressivo. Esses tumores de células germinativas podem ocorrer em todas as idades da criança, acometendo frequentemente testículos, ovários, vagina, região sacrococcígea (últimas vértebras) e também locais mais raros, como cabeça e pescoço, fígado e cérebro, porém estes tumores ocorrem em menor frequência quando comparados a outros, como as leucemias e os tumores cerebrais<sup>14</sup>.

Cerca de 8% de todos os tipos de câncer entre crianças com menos de 15 anos de idade são neuroblastoma, que é um tumor sólido que pode se desenvolver no tecido nervoso do pescoço, tórax, abdômen, pélvis ou em tecidos da glândula supra-renal. Dentre os neuroblastomas, aproximadamente 97% são malignidades embrionárias do sistema nervoso simpático que ocorrem quase exclusivamente em recém-nascidos e crianças muito novas. Ao contrário dos tumores de células germinativas, os neuroblastomas são a forma mais comum de câncer nos primeiros anos de vida, com incidência duas vezes maior do que a leucemia. Em muitos casos, quando diagnosticado, o câncer normalmente já produziu metástase para os linfonodos, fígado, pulmões, ossos e medula óssea. O neuroblastoma é um tumor predominantemente da primeira infância. Dois terços das crianças com neuroblastoma são diagnosticadas quando têm menos de 5 anos de idade<sup>15</sup>.

Outro tipo de tumor é o rabdomiossarcoma, maligno originário de células mesenquimais primitivas, podendo ocorrer em qualquer lugar do corpo. É o sarcoma de partes moles mais comum na infância e localiza-se mais freqüentemente na cabeça e pescoço<sup>16</sup>.

O osteossarcoma é um tumor maligno primário de ossos mais freqüente em crianças, adolescentes e adultos jovens. Seu pico de incidência ocorre na segunda década de vida, representando aproximadamente 5% das doenças malignas da infância e adolescência<sup>17</sup>.

### **Ototoxicidade da cisplatina e audiometria de altas freqüências**

A utilização da audiometria de altas freqüências é sugerida para monitorar efeitos de drogas ototóxicas sobre a audição<sup>18-20</sup>. Há várias substâncias ototóxicas utilizadas no tratamento dos diversos tipos de câncer além da quimioterapia com cisplatina, tais como a carboplatina, actinomicina, bleomicina, mostardas nitrogenadas (ex: mustina), misonidasol, vincristina, vinblastina<sup>4,9</sup>.

Em um estudo que avaliou (audiometria convencional e audiometria de altas freqüências) 62 indivíduos submetidos ao tratamento com cisplatina, com pré-teste e pós-testes em série temporal (a cada três semanas durante o tratamento e nos três meses após o tratamento), os resultados apontaram ocorrência de perda auditiva em função do uso da cisplatina, principalmente nas altas freqüências<sup>21</sup>.

Outro estudo acompanhou pacientes com câncer, também submetidos a tratamento com cisplatina, por meio da audiometria convencional (250 a 8.000 Hz) e de altas freqüências (9.000 a 20.000 Hz). Inicialmente, todos os pacientes apresentavam audição normal, antes do tratamento. Os testes foram aplicados em cada fase da quimioterapia. A alteração das altas freqüências foi pontual e progressiva, ou seja, após uma ou duas sessões, 100% dos pacientes apresentaram piora da audição nas freqüências a partir de 9.000 Hz. Além da piora da audição, os pacientes tinham zumbido e dificuldade para compreender a fala com presença de ruído de fundo<sup>22</sup>.

Considerando a ototoxicidade da cisplatina e de outras drogas antineoplásicas, este estudo avalia os possíveis efeitos colaterais do tratamento quimioterápico sobre a audição de indivíduos curados de câncer, isto é, a possibilidade de perdas auditivas como seqüelas do tratamento. Trata-se de um estudo com pessoas que tiveram câncer e foram tratados com cisplatina e associações durante períodos variados, tendo recebido alta desse tratamento anos antes desta investigação. O presente estudo envolve pós-teste sem controle.

### **OBJETIVO**

Avaliar os limiares de audibilidade nas altas freqüências em indivíduos de 5 a 27 anos de idade, curados de

câncer, tratados com cisplatina e associações, para verificar possível perda auditiva como seqüela do tratamento.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Avaliar, dentre esses pacientes tratados com cisplatina e associações: possível diferença no acometimento da ação ototóxica entre as orelhas avaliadas; incidência de alterações auditivas; número de orelhas afetadas por freqüência auditiva; comparar os testes de audiometria tonal convencional e audiometria de altas freqüências; apontar as variáveis que podem ter influenciado na audição dos sujeitos a partir da história progressiva.

### **MATERIAL E MÉTODO**

#### **Participantes**

A amostra foi composta por pacientes voluntários que compareceram ao atendimento em uma Clínica Fonoaudiológica situada em Campinas (SP) mediante contato telefônico do próprio hospital em que haviam feito o tratamento do câncer. Das 50 pessoas contatadas, apenas 10 concordaram em participar do estudo.

Os 10 indivíduos avaliados, de ambos os gêneros, tinham idade entre 5 e 27 anos à época da coleta dos dados, sendo que haviam iniciado tratamento do câncer entre os 6 meses e os 13 anos de idade. Todos eles haviam sido curados de câncer à época da realização do presente estudo. Todos haviam usado cisplatina, que é sabidamente ototóxica<sup>1,2,4,5,9</sup>, associada a outros medicamentos durante o período de tratamento do câncer, sendo que alguns destes também apresentam efeito ototóxico. Todos os participantes foram avaliados por um médico otorrinolaringologista antes da realização dos exames audiológicos da pesquisa, como parte do procedimento metodológico.

No entanto, além da cisplatina, todos os pacientes utilizaram durante o tratamento outros tipos de drogas associadas, como a adriamicina, vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida e etoposida. Dessas substâncias, a vincristina e a actinomicina D também possuem efeito ototóxico<sup>4</sup>. De acordo com o oncologista informante, médico do Hospital em que os participantes desta pesquisa fizeram seus tratamentos, todos foram submetidos a um protocolo padrão de medicação que consiste na administração dessas drogas conjuntamente ("coquetel") em dosagens que levam em conta o tipo, extensão do tumor, o peso e a altura do paciente. Dessa forma, todos foram expostos a mais de uma substância ototóxica simultaneamente.

A caracterização dos participantes da amostra foi realizada por meio de protocolo de anamnese. Os dados encontram-se na Tabela 1 (a variável dose refere-se à administração da cisplatina e associações).

A Tabela 1 evidencia que o tempo decorrido entre o final do tratamento quimioterápico e a realização da

**Tabela 1.** Caracterização dos participantes.

Participante	Idade atual	Gênero	Tipo de Tumor	Tipo de Tratamento	Idade em que iniciou o tratamento	Dose	Tempo de terapia	Nº de ciclos	Acompanhamento audiológico anterior à pesquisa*
1	5	F	Osteossarcoma	Quimioterapia	10 meses	780 mg/m <sup>2</sup>	10 meses	2 ciclos a cada semana e 3 ciclos a cada 4 semanas	Não
2	19	F	Neuroblastoma com metástase	Quimioterapia	13 anos	480 mg/m <sup>2</sup>	2 anos	4 ciclos a cada 6 semanas	Sim, no ano anterior, com diagnóstico de disacusia neurosensorial moderada a severa
3	8	M	Neuroblastoma abdominal	Quimioterapia	6 meses	200 mg/m <sup>2</sup>	6 meses	2 ciclos a cada 9 semanas	Não
4	15	F	Rabdomiossarcoma em baixo da bexiga	Quimioterapia	2 anos	400 mg/m <sup>2</sup>	2 anos	4 ciclos a cada 21 dias	Não
5	10	F	Tumor germinativo abdominal saco vitelínico	Quimioterapia	1 ano	300 mg/m <sup>2</sup>	4 meses	3 ciclos a cada 3 semanas	Sim, Faz uso de aparelho auditivo a 4 anos
6	27	M	Osteossarcoma	Quimioterapia	13 anos	400 mg/m <sup>2</sup>	4 meses	4 ciclos a cada 6 semanas	Sim, dois meses antes como parte do exame admissional.
7	11	M	Neuroblastoma abdominal	Quimioterapia	1 ano	200 mg/m <sup>2</sup>	1 ano	2 ciclos a cada 9 semanas	Não
8	20	F	Rabdomiossarcoma	Quimioterapia	2 anos	360 mg/m <sup>2</sup>	2 anos	4 ciclos a cada 3 semanas	Não
9	22	M	Carcinoma de rinofaringe	Quimioterapia	12 anos	480 mg/m <sup>2</sup>	2 anos	4 ciclos a cada 3 semanas	Sim, como parte do exame admissional
10	19	F	Carcinoma de rinofaringe	Quimioterapia + Radioterapia	8 anos	480 mg/m <sup>2</sup>	2 anos	4 ciclos a cada 3 semanas	Sim, duas vezes (2004 e 2005), sem alterações

\* Dados fornecidos pelos próprios participantes ou seus responsáveis.

avaliação audiológica proposta neste estudo variou de 3 anos e meio a 16 anos.

Quanto aos antecedentes otológicos, foram feitas as seguintes observações: o participante 1 relatou otite logo após o tratamento quimioterápico; o participante 2 apresentou queixa de zumbido, tontura, perda de audição e dor de cabeça, porém não apontou a época em que isso iniciou; o participante 5 relatou prurido e perda auditiva bilateral; o participante 6 relatou zumbido e prurido; o participante 7 relatou perda auditiva; o participante 8 relatou zumbido e otalgia; o participante 10 relatou otalgia. Os participantes 3, 4 e 9 não informaram antecedentes otológicos durante a anamnese realizada antes da realização das audiometrias.

### Material

Roteiro de anamnese para obtenção dos dados de caracterização dos participantes. Foram utilizados os seguintes equipamentos para realização dos exames audiológicos: Otoscópio TK para inspeção do meato acústico externo. Audiômetro AC40 Clinical Audiometer Interacoustics separado em dois campos de frequências, um de 128 a 8.000 Hz e outro de 8.000 a 20.000 Hz, estando de acordo com os seguintes padrões: ANSI S3.6 (1989); ISO 389. Para a audiometria convencional (250 a 8.000 Hz) foram utilizados fones Telephonics TDH 39 P e, para as altas frequências (9.000, 10.000, 11.200, 12.500, 14.000 e 16.000 Hz), fones Koss R/80. Cabina acústica. Para a análise dos resultados foi utilizado o pacote estatístico SAS - System for Windows V8.

### Procedimento

Após a aprovação do projeto e do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Protocolo 620/05), os participantes foram informados quanto aos exames a que seriam submetidos, com objetivo de esclarecer eventuais dúvidas. Os pacientes que concordaram em participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todos foram submetidos aos seguintes procedimentos:

- a) Anamnese;
- b) Inspeção da orelha externa para verificação da presença de cerume e/ou corpo estranho ou de secreção do meato acústico externo, que prejudicasse a realização do exame;
- c) Audiometria tonal convencional e audiometria de altas frequências, realizadas em cabina acústica.

Para a obtenção dos limiares de audibilidade nas frequências de 250, 500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 6.000, 8.000, 9.000, 10.000, 11.200, 12.500, 14.000 e 16.000Hz (audiometria convencional e audiometria de altas frequências) foi aplicada a técnica descendente, ou seja, iniciou-se a pesquisa do limiar diminuindo-se a intensidade do estímulo sonoro, em intervalos de 10 dB, até o participante

não responder mais. Em seguida foi apresentado 5 dB acima deste nível e diminuído em 5 dB até novamente não se obter mais resposta. Foi considerado como limiar de audibilidade a menor intensidade na qual o indivíduo apresentou resposta.

O procedimento foi aplicado em ambas as orelhas de cada paciente, em uma única sessão, com duração estimada de 20 minutos.

Os dados foram tratados estatisticamente utilizando-se diferentes métodos de tratamento dos dados, segundo os objetivos definidos neste estudo.

### Crítérios adotados para determinar presença de alteração auditiva

Para a Audiometria Tonal Limiar Convencional e para a Audiometria de Altas Frequências foi considerada qualquer ocorrência de mudança de limiar maior que 25 dBNA para adultos e, para crianças, maior que 15 dBNA (23).

## RESULTADOS

### Comparação entre as orelhas

A fim de verificar possível diferença no acometimento da ação ototóxica entre as orelhas dos participantes, foi utilizada Estatística Kappa ( $k$ ). Este teste estatístico é uma medida de concordância usada em escalas nominais, que permite verificar o quanto as observações se afastam das esperadas, em função do acaso. Os valores da Estatística  $k$  variam de 0 a 1, sendo que 0 indica não haver concordância além do acaso, e 1 representa concordância perfeita (24). Neste caso, como se quer avaliar se a medida pode ser considerada a mesma indiferentemente da orelha do sujeito testado, busca-se a concordância entre as duas orelhas.

A interpretação dos resultados é feita em função dos valores assumidos por  $k$ , onde: 0 indica concordância pobre; até 0,20, ligeira concordância; de 0,21 a 0,40, concordância considerável; de 0,41 a 0,60, concordância moderada; de 0,61 a 0,80, concordância substancial e de 0,80 a 1, concordância excelente. Além disso, o erro padrão (EP) da estatística  $k$  permite estimar a sua significância estatística e também o seu intervalo de confiança de 95% (24).

Para o presente estudo, assumiu-se como critério o coeficiente Kappa ponderado menor do que 0,75 como critério de existência de diferença entre as orelhas direita e esquerda avaliadas. Quanto mais próximo de 1, mais há evidências de que ambas as orelhas respondem semelhantemente aos estímulos. O intervalo de confiança é de 95%, mas o valor exato da estimativa está entre o valor mínimo e o máximo do intervalo<sup>24</sup>.

Neste estudo, para a estatística  $k$  ponderada calcularam-se as frequências próximas (por exemplo, 8KHz

**Tabela 2.** Comparação entre as orelhas direita e esquerda para cada limiar tonal avaliado, em dBNA, em função da estatística kappa (n=20).

Frequência	OD Médias	OE Médias	Kappa	Kappa Ponderada	Resultado
0,25 kHz	14	8	0,14	0,47	Há diferença
0,5 kHz	11,5	6	0,11	0,36	Há diferença
1 kHz	14	12	0,41	0,76	Não há diferença
2 kHz	14,5	11	0,37	0,66	Há diferença
3 kHz	16,5	16,5	0,25	0,79	Não há diferença
4 kHz	26,5	19	0,42	0,56	Há diferença
6 kHz	49,5	45,5	0,33	0,80	Não há diferença
8 kHz	47,5	46	0,39	0,78	Não há diferença
9 kHz	56	56,5	0,38	0,75	Não há diferença
10 kHz	57	59,5	0,31	0,68	Há diferença
11,2 kHz	56	56	0,29	0,78	Não há diferença
12,5 kHz	58,5	57,5	0,28	0,74	Há diferença
14 kHz	49,5	49,5	0,04	0,70	Há diferença
16 kHz	45	53	0,51	0,85	Não há diferença

**Tabela 3.** Resultados das audiometrias realizadas em 10 pessoas curadas de câncer, com tratamento quimioterápico com cisplatina.

PARTICIPANTE	RESULTADOS DAS AUDIOMETRIAS
1	Perda auditiva bilateral simétrica a partir de 6000 Hz
2	Perda auditiva bilateral simétrica a partir de 6000 Hz
3	Sem alteração auditiva
4	Perda auditiva bilateral não simétrica - OD a partir de 1000Hz; OE a partir de 10000 Hz
5	Perda auditiva bilateral simétrica a partir de 1000 Hz
6	Perda auditiva bilateral simétrica a partir de 4000 Hz
7	Perda auditiva unilateral esquerda de 9000 a 11200 Hz
8	Perda auditiva bilateral simétrica a partir de 6000 Hz
9	Sem alteração auditiva
10	Perda auditiva bilateral simétrica a partir de 6000 Hz

e 9KHz) como diferentes, porém com pesos menores. O valor de k ponderado foi considerado como evidência de maior diferença entre as categorias de frequências que estão mais distantes umas das outras. Ver Tabela 2.

Das 14 frequências avaliadas, em 50% delas houve diferença significativa entre as orelhas, segundo o kappa ponderado, enquanto que para a outra metade não houve diferença estatisticamente significativa.

### Incidência de alterações auditivas

Dos 10 participantes avaliados por Audiometria de Limiar Tonal Convencional e Audiometria de Altas Frequências, 8 apresentaram perda auditiva, enquanto dois apresentaram audição dentro dos parâmetros normais para a idade, considerando-se os critérios estabelecidos no Método. A Tabela 3 mostra a distribuição dos casos.

### Alteração auditiva em relação às frequências acometidas

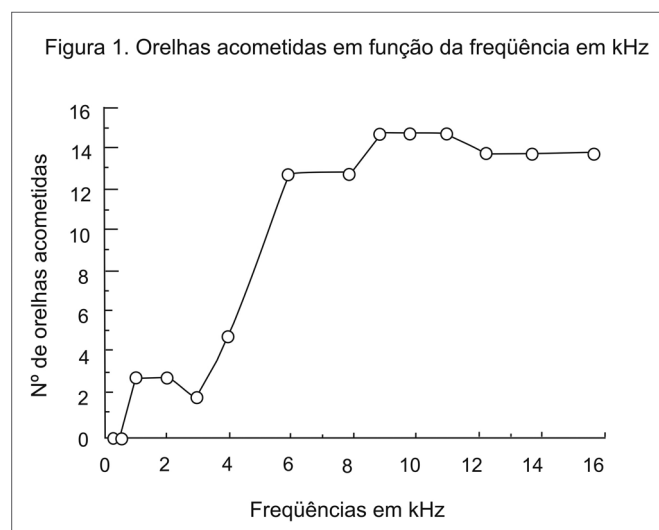
A Tabela 4 e a Figura 1 evidenciam que nesta amostra de pessoas tratadas com medicamentos ototóxicos, entre eles a cisplatina, o acometimento de orelhas ocorreu a partir de 1 kHz, com um crescimento acentuado a partir de 6kHz.

### Comparação da incidência de alterações auditivas entre a audiometria convencional e audiometria de altas frequências

A Tabela 4 e a Figura 1 evidenciam uma clara distinção em dois grupos de dados, observando-se um pequeno bloco de orelhas acometidas até 4000 Hz e um outro bloco mais acentuado a partir dessa frequência.

**Tabela 4.** Número de orelhas acometidas por frequência auditiva.

Frequência	Orelhas
0,25 kHz	0
0,5 kHz	0
1 kHz	3
2 kHz	3
3 kHz	2
4 kHz	5
6 kHz	13
8 kHz	13
9 kHz	15
10 kHz	15
11,2 kHz	15
12,5 kHz	14
14 kHz	14
16 kHz	14



**Figura 1.** Curva cumulativa do número de orelhas acometidas em função da frequência auditiva em kHz.

### Variáveis que influenciaram a audição dos participantes a partir da história progressiva

Uma vez que a literatura afirma que a ototoxicidade da cisplatina está relacionada diretamente à dose e à forma de administração<sup>1,2,4</sup>, investigou-se esse aspecto nesta amostra considerando as variáveis: idade de início do tratamento quimioterápico, a duração desse tratamento, a dose do medicamento cisplatina (mais associações) e os resultados audiométricos, por meio do Teste Exato de Fisher.

O Teste Exato de Fisher permite calcular a probabilidade de associação das características em análise, ou seja, de elas serem independentes ou, em outras palavras, a probabilidade de a associação entre as variáveis ser de-

**Tabela 5.** Avaliação da média do tempo de quimioterapia, dose e idade (início do tratamento) para os grupos com e sem alteração na orelha direita nas frequências convencionais.

	Média sem alteração	Média com alteração	P	Resultado
Tempo de quimioterapia	14 meses	16,2 meses	0,417	Não há diferença
Dose (mg/m <sup>2</sup> )	560	457,1	0,167	Não há diferença
Idade (meses)	54	68,28	0,550	Não há diferença

**Tabela 6.** Avaliação da média do tempo de quimioterapia, dose e idade (início do tratamento) para os grupos com e sem alteração na orelha esquerda nas frequências convencionais.

	Média sem alteração	Média com alteração	P	Resultado
Tempo de quimioterapia	16,5 meses	15 meses	0,714	Não há diferença
Dose (mg/m <sup>2</sup> )	320	466,6	0,330	Não há diferença
Idade (meses)	46,5	75,6	0,186	Não há diferença

**Tabela 7.** Avaliação da média do tempo de quimioterapia, dose e idade (início do tratamento) para os grupos com e sem alteração na orelha direita nas altas frequências.

	Média sem alteração	Média com alteração	P	Resultado
Tempo de quimioterapia	9 meses	17,25 meses	0,089	Não há diferença
Dose (mg/m <sup>2</sup> )	200	460	0,044*	Há diferença
Idade (meses)	9	77,7	0,800	Não há diferença

\* p < 0,05

**Tabela 8.** Avaliação da média do tempo de quimioterapia, dose e idade (início do tratamento) para os grupos com e sem alteração na orelha esquerda nas altas frequências.

	Média sem alteração	Média com alteração	P	Resultado
Tempo de quimioterapia	6 meses	16,6 meses	0,50	Não há diferença
Dose (mg/m <sup>2</sup> )	200	431,1	0,50	Não há diferença
Idade (meses)	6	71,1	1,00	Não há diferença

vida ao acaso. Se o grau de significância estatística for  $p \leq 0,05$ , nesse teste, então a associação entre as variáveis não se deve ao acaso<sup>25</sup>. Os achados foram tratados separadamente para as orelhas direita e esquerda, audiometria tonal convencional e audiometria de altas frequências conforme mostram as Tabelas 5, 6, 7 e 8.

O Teste Exato de Fisher evidenciou associação significativa apenas para a variável dose e orelha direita nas altas frequências. Nas demais situações, não houve associação entre as variáveis estudadas.

---

## DISCUSSÃO

---

Com relação à possível diferença no acometimento da ação ototóxica entre as orelhas avaliadas, a estatística kappa indicou diferenças entre orelha direita e esquerda em metade dos casos desta amostra.

No que diz respeito à incidência de alterações auditivas nos participantes da amostra, observou-se que oito deles apresentaram perdas auditivas. Os dados revelaram ocorrência de perdas auditivas importantes em torno dos 6000 Hz em 5 dos casos, o que aponta para a hipótese de que a audiometria convencional já seria suficiente para o diagnóstico de comprometimento das frequências agudas. Nesses casos, aparentemente, a audiometria de altas frequências não teria valor preventivo, uma vez que a audiometria convencional já oferece subsídios para uma intervenção preventiva no sentido de orientar a pessoa a fazer acompanhamento otorrino e fonoaudiológico em função da possibilidade de progressão do acometimento auditivo.

O participante 5 já faz uso de aparelho auditivo há 4 anos, sendo que seu tratamento quimioterápico contra o câncer foi encerrado 3 anos e meio antes dessa indicação audiológica, com perda a partir de 1000Hz segundo a avaliação audiométrica deste estudo. Neste caso, a audiometria de altas frequências também não teria valor preventivo.

Os resultados do participante 4 merecem uma análise mais detalhada, uma vez que foi identificada perda auditiva bilateral não simétrica - OD a partir de 1000Hz e OE a partir de 10000Hz. Quando analisada a audiometria tonal convencional (até 8000 Hz), a orelha esquerda apresentou de 10 a 15 dBNA em todas as frequências, ou seja, não evidenciou qualquer perda. Quando observada a audiometria de altas frequências, nessa orelha, a partir de 10000Hz inicia-se uma perda progressiva partindo dos 35 dBNA, chegando a ausência de resposta aos 14000 e 16000Hz. Neste caso, a audiometria de altas frequências permitiu identificar o início de um processo degenerativo, que não seria percebido na audiometria convencional. Dessa forma, aqui a audiometria de altas frequências mostrou-se eficiente para detecção do problema e para indicação de medidas preventivas de acompanhamento e intervenção.

O participante 7 também apresentou uma alteração

interessante, com perda auditiva unilateral esquerda de 9000 a 11200Hz. A audiometria convencional aponta resultados normais. A audiometria de altas frequências permitiu detectar a faixa de frequências com comprometimento de 20 a 30 dBNA. Este caso é o mais significativo desta amostra, pois permitiu a detecção do início da degeneração auditiva nas altas frequências, mesmo que do ponto de vista da acuidade auditiva a perda seja muito pequena. Neste caso, a audiometria de altas frequências mostra seu valor preventivo, uma vez que o audiograma aponta para uma tendência de agravamento das perdas auditivas, considerando-se a idade do participante (11 anos). Com essa informação audiológica é possível a indicação de medidas de acompanhamento e eventual intervenção.

A análise da alteração auditiva em relação às frequências acometidas mostra que o acometimento em número de orelhas ocorreu a partir de 1 kHz, com crescimento acentuado a partir de 6kHz. Isso pode ser indicador de que, nesta amostra, a audiometria de altas frequências captaria as perdas auditivas presentes nos 8 participantes com comprometimento auditivo, caso tivesse sido utilizado apenas este exame. Isso se confirma na comparação dos testes de audiometria tonal convencional e audiometria de altas frequências aplicados a esta amostra, que evidenciou claramente dois conjuntos de dados, um formado por orelhas acometidas até 4000Hz e outro, mais acentuado, a partir dessa frequência. Assim, ao contrário do que parecia diante do exposto anteriormente, a audiometria de altas frequências pode ser considerada uma importante ferramenta para detecção e monitorização de perdas auditivas, o que está de acordo com a literatura<sup>18-20</sup>.

Quanto à exploração das variáveis que influenciaram a audição dos participantes, considerando-se as orelhas direita e esquerda, com e sem acometimento, médias das idades do início do tratamento quimioterápico, duração do tratamento e dose de medicamento, nas audiometrias convencionais e nas audiometrias de altas frequências realizadas, observou-se que apenas a variável dose do medicamento (mg/m<sup>2</sup>) na orelha direita nas altas frequências apontou diferença significativa ( $P = 0,044$ ,  $p < 0,05$ ). Dessa forma, há evidência de que a dose do medicamento quimioterápico utilizado pelos participantes desta amostra, a despeito do tempo decorrido entre este estudo e o término do tratamento do câncer, pode ter desempenhado um papel importante no acometimento auditivo, mesmo que não se possa afirmar sua determinação de forma isolada. Esses resultados mostram-se consistentes com a literatura apresentada inicialmente<sup>1,2,4,5,9,18-20</sup>.

---

## CONCLUSÃO

---

O presente estudo teve como objetivo avaliar os limites de audibilidade nas altas frequências em indivíduos de 5 a 27 anos de idade, curados de câncer, tratados com cisplatina e associações, para verificar possível perda audi-



tiva como seqüela do tratamento. Embora a variável dose do medicamento tenha apresentado diferença significativa apenas na orelha direita nas altas freqüências, é possível que as perdas auditivas detectadas em 8 dos 10 participantes da amostra devam-se, pelo menos parcialmente, à ação ototóxica dos medicamentos antineoplásicos utilizados (cisplatina + vincristina + actinomicinaD + associações), a qual pode ocorrer de forma lenta e insidiosa, sobretudo em função da dose e do tempo de permanência dessas substâncias no organismo, mesmo após a interrupção do tratamento (4).

Este estudo aponta para a importância de se estabelecer o acompanhamento audiológico como rotina no tratamento quimioterápico de pessoas com câncer.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dreschler WA, Hulst RJAM, Tanger, RA, Urbanus, NAM. Role of high-frequency audiometry in the early detection of ototoxicity. *Audiology* 1995;24:387-95.
2. Godofredo CB, Borges RHM, Baraúna GN. Ototoxicidade causada pela cisplatina em crianças. Estudo retrospectivo. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2001;67 (3):292-5.
3. Antunes LMG, Bianchi MLP. Antioxidantes da dieta como inibidores da nefrotoxicidade induzida pelo antitumoral cisplatina. *Nutrição* 2004;17(1):89-96.
4. Anda Fernández JM. Medicamentos ototóxicos. Associação de Implantados Cocleares de España [citado 22 fev 2007]. Disponível em: <http://www.implantecoclear.org/index.php?menuid=143&lleng=0>
5. Fausti AS. Frequency audiometric monitoring strategies for early detection of ototoxicity. *Ear Hear* 1994;15:232-9.
6. Burguetti FAR, Pellogia AG, Carvalho RMM. Limiares de audibilidade em altas freqüências em indivíduos com queixa de zumbido. *Arq Otorrinolaringol* 2004;8(4):277-83.
7. Martinho T, Zeigelboim BS, Marques JM. Perfil audiológico nas altas freqüências em indivíduos de 30 a 40 anos com audição normal. *Arq Otorrinolaringol* 2005;9(1):18-25.
8. Sahyeb DR, Costa Filho AO, Alvarenga KF. Audiometria de alta freqüência: estudo com indivíduos audiológicamente normais. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2003;69(1):93-9.
9. Dishtchekenian A et al. Acompanhamento audiológico em pacientes com osteossarcoma submetidos à quimioterapia com cisplatina. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2000;66(6):580-90.
10. Rissalto MR, Santos TMM. Limiares tonais em freqüências ultra-altas e reconhecimento de fala de portadores de perda auditiva neurosensorial. *CEFAC* 2003;5:279-83.
11. Zeigelboim BS. Os limiares de audibilidade nas altas freqüências em pacientes com insuficiência renal crônica submetidos a tratamento conservador [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina; 2000.
12. Carvalho RMM. Audição em alta freqüência: repercussões no reconhecimento da fala e nas emissões otoacústicas [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2002.
13. Gadelha, MIP, Costa MR, Almeida RT. Estadiamento de tumores malignos-análise e sugestões a partir de dados da APAC. *Rev Bras Cancerol* 2005;51(3):193-9.
14. Lopes DM, Limongi SSO. Tratado de Fonoaudiologia. São Paulo: Roca; 2004.
15. Lima JQ. Câncer Infantil: neuroblastoma. *J Commercio*, 2001.
16. Neves BMJ, Ponte PAL, Caran EM et al. Head and neck rhabdomyosarcoma in childhood. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2003;69(1):24-8.
17. Link M, Eilber F. Osteossarcoma. In: Pizzo P, Poplack D. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott - Raven Publishers; 2002. p. 1051-89.
18. American Speech Language Hearing Association: Guidelines for the audiology receiving cochleotoxic drug therapy. *Asha* 1994; Suppl. 12:11-9.
19. Fausti AS et al. High-frequency testing techniques and instrumentation for early detection of ototoxicity. *J Rehab Res Develop* 1993;30:333-41.
20. Frank, T. High Frequency (8 to 16 KHz) reference thresholds and intrasubject thresholds variability relative to ototoxicity criteria using a Sennheiser HDA 200 Earphone. *Ear Hear* 2001;22(2):161-8.
21. Tange RA, Dreschler WA, Hulst RAM. The importance of high-tone audiometry in monitoring for ototoxicity. *Arch Otorhinolaryngol* 1985;242:77-81.
22. Kolpeman J. et al. Ototoxicity of high dose cisplatin by bolus administration in patients with advanced cancers and normal hearing. *Laryngoscope* 1998;98:858-64.
23. Russo ICP, Santos TMM. A prática da audiológica clínica. 6ª ed. São Paulo: Cortez; 1999.
24. Pinto JS, Lopes JM, Oliveira JV, Amaro JP, Costa LD. Métodos para estimação de reprodutibilidade de medidas. Índices: Estatística Kappa [acesso 20/12/2005]. Disponível em: <http://users.med.up.pt/joakim/intromed/estatisticakappa.htm>.
25. Conti F. Biometria - Exato de Fisher. [atualizado em 20 fev 2007; acessado em 23 fev 2007]. Disponível em: <http://www2.ufpa.br/dicas/biome/bioqui.htm>.