

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
PEDIATRIA

**OTOTOXICIDADE DA CISPLATINA EM CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES COM CÂNCER**

PATRÍCIA PÉREZ CORADINI

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil  
2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
PEDIATRIA

**OTOTOXICIDADE DA CISPLATINA EM CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES COM CÂNCER**

PATRÍCIA PÉREZ CORADINI

**Orientador: Prof. Dr. Algemir Lunardi Brunetto**

A apresentação da dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil  
2005

**C787o** Coradini, Patrícia Pérez

Ototoxicidade da cisplatina em crianças e adolescentes com câncer / Patrícia Pérez Coradini ; orient. Algemir Lunardi Brunetto. – 2005.

63 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria. Porto Alegre, BR-RS, 2005.

1. Perda auditiva : Induzido quimicamente 2. Cisplatino : Efeitos adversos 3. Criança 4. Adolescente 5. Neoplasias 6. Audiometria I. Brunetto, Algemir Lunardi II. Título.

NLM: WV 270

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais, **Valmor e Elenara**, por entenderem que o estudo também é uma forma de realização pessoal e profissional.

Ao **Daniel**, pelo apoio incondicional, amor e companheirismo.

Aos meus irmãos, **Bárbara e Valmor Jr**, pelo carinho e incentivo.

## AGRADECIMENTOS

Ao professor orientador, **Dr. Algemir Lunardi Brunetto**, um agradecimento muito especial, por ter acreditado e proporcionado a realização deste trabalho e principalmente por ter me ensinado com paciência e sabedoria.

A **Fg<sup>a</sup>. Luciana Cigana Fachini**, pela ajuda incondicional e pela confiança depositada. Serei eternamente grata.

A **Dr<sup>a</sup>. Simone Geiger**, pelo maravilhoso amparo na compreensão das quimioterapias.

A **Dr<sup>a</sup>. Letícia Rosito**, pela prontidão em realizar a avaliação otorrinolaringológica proposta neste trabalho.

Ao **Dr. Mário Bernardes Wagner**, pela ajuda na análise estatística, proporcionando um resultado claro, objetivo e confiável.

A **Prof<sup>a</sup>. Ana Marisa Filipouski**, pela ajuda na revisão final, tornando a linguagem mais simples e compreensível.

A todas as **crianças e adolescentes** tratados no 3º leste que possibilitaram a realização deste trabalho.

A secretária, **Ângela Motta**, que se mostrou sempre disposta a me ajudar.

Ao **Zélio Hocsman**, pelo apoio prestado no início do trabalho.

A **Daniele Gonçalves**, uma super colega e amiga, que “segurou as pontas” quando este trabalho exigia de mim mais que o programado.

A **Anelise Gonçalves**, pela ajuda diária prestada que possibilitou a realização deste trabalho.

A minha cunhada, **Gabriela Gonçalves**, pela paciência e prontidão em me acolher em sua casa.

A **Deus**, sempre, que sem dúvida está ao meu lado em todos os momentos.

**Muito obrigada!**

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>vii</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>viii</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>i</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1 CÂNCER INFANTIL.....	2
1.2 DROGAS OTOTÓXICAS .....	3
1.2.1 Cisplatina .....	3
1.2.1.1 Incidência.....	4
1.3 AVALIAÇÃO DA OTOTOXICIDADE .....	7
1.3.1 Imitanciometria.....	8
1.3.2 Audiometria Tonal Liminar .....	9
1.3.3 Potencial Auditivo Evocado de Tronco Encefálico.....	9
1.3.4 Emissões Otoacústicas Evocadas .....	10
<b>2 IMPORTÂNCIA DO MONITORAMENTO AUDITIVO DURANTE O TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO COM CISPLATINA .....</b>	<b>13</b>
<b>3 OBJETIVO.....</b>	<b>14</b>
<b>4 MÉTODOS.....</b>	<b>15</b>
4.1 PACIENTES.....	15
4.2 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AUDITIVA.....	16
4.3 ASPECTOS ÉTICOS .....	18
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	18
4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	18
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	19
<b>5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>21</b>
<b>6 ARTIGO: OTOTOXICIDADE DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES TRATADOS COM CISPLATINA.....</b>	<b>24</b>
RESUMO.....	26
INTRODUÇÃO.....	27
MÉTODOS.....	28
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	30
RESULTADOS .....	31
Audiometria .....	31

---

Emissões otoacústicas.....	32
DISCUSSÃO .....	32
AGRADECIMENTOS .....	36
REFERÊNCIAS.....	37
<b>7 PAPER: OTOTOXICITY FROM CISPLATIN THERAPY IN CHILDHOOD</b>	
<b>CANCER .....</b>	<b>43</b>
ABSTRACT.....	45
INTRODUCTION .....	46
METHODS .....	47
STATISTICAL ANALYSIS .....	49
RESULTS .....	49
Audiometry .....	50
Otoacoustic emissions .....	50
DISCUSSION .....	50
ACKNOWLEDGMENT .....	54
REFERÊNCIAS.....	55
<b>ANEXO.....</b>	<b>61</b>



## LISTA DE ABREVIATURAS

daPa	–	Decapascal
dB	–	Decibel
dBNA	–	Decibel Nível de Audição
DPOAE	–	<i>Distortion Product Otoacoustic Emission</i>
EOAPD	–	Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção
EOAT	–	Emissões Otoacústicas Transitórias
<i>et al</i>	–	Colaboradores
EUA	–	Estados Unidos da América
F1	–	Freqüência 1
F2	–	Freqüência 2
HCPA	–	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Hz	–	Hertz
KHz	–	<i>Kilo</i> Hertz
mg/m <sup>2</sup>	–	Miligrama por metro quadrado
TOAE	–	<i>Transient Otoacoustic Emissions</i>

## RESUMO

**Introdução:** A cisplatina tem sido associada à perda auditiva. O local da toxicidade são as células ciliadas externas da cóclea. Geralmente, o dano é irreversível, bilateral e a perda auditiva se caracteriza por ser neurossensorial em frequências altas. Este estudo foi realizado para avaliar a função auditiva de crianças e adolescentes com câncer tratados com cisplatina.

**Procedimentos:** Vinte e três pacientes sobreviventes do tratamento de câncer com cisplatina no Serviço de Oncologia Pediátrica do HCPA no período de 1991-2004 realizaram audiometria tonal liminar, emissões otoacústicas evocadas transitórias (TEOA) e emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção (DPEOA).

**Resultados:** 61% dos pacientes tinham o diagnóstico de osteossarcoma, 17% tumores de células germinativas e 22% tumor hepático. A mediana da idade dos pacientes foi de 12,3 anos e a mediana da dose total de cisplatina recebida foi  $406\text{mg/m}^2$ . A perda auditiva observada na audiometria foi moderada a severa, bilateral e em altas frequências. As TEOA e as DPEOA detectaram 22% e 71% de alterações cocleares, respectivamente. Foi observada alta concordância entre os achados da audiometria e da DPEOA ( $P=0.01$ ). Não houve influência de sexo, diagnóstico e uso de outras drogas ototóxicas concomitantemente à cisplatina na perda auditiva. Observou-se uma tendência de aumento da perda auditiva para pacientes mais jovens e para aqueles com maior dose cumulativa de cisplatina.

**Conclusão:** Este estudo fornece evidências do dano auditivo causado pela cisplatina e salienta a importância de monitorar a função auditiva em crianças e adolescentes submetidos a tratamento antineoplásico com cisplatina, especialmente em crianças pequenas, que apresentam um risco maior de perda auditiva, capaz de comprometer o desenvolvimento da linguagem oral e escrita.

**Palavras-chave:** perda auditiva, emissões otoacústicas transitórias, emissões otoacústicas por produto de distorção, audiometria.

## SUMMARY

**Background:** Cisplatin has been associated with hearing damage. The site of toxicity is mainly in the outer hair cells within the cochlea. It is usually irreversible, bilateral and characterized by high-frequency sensorineural hearing loss. This study was carried out to identify impairment of hearing function in children and adolescents with cancer receiving cisplatin therapy.

**Procedure:** 23 survivors of childhood cancer treated with cisplatin at Pediatric Oncology Service of HCPA from 1991-2004 performed pure tone audiometry, transient otoacoustic emissions (TEOAE) and distortion product otoacoustic emissions (DPEOA).

**Results:** 61% of the patients had diagnosis of osteosarcoma, 17% germ cell tumor and 22% hepatic tumor. The median age was 12.3 years and the median total dose of cisplatin received was 406mg/m<sup>2</sup>. The hearing loss observed on audiometry was moderate to severe, bilateral and in the high frequencies range. TEOAE and DPOAE abnormalities were detected in 22% and in 71% of the patients, respectively. We found a high concordance between the findings of audiometry and DPEOA (P=0.01). There was no influence of gender, diagnosis and use of ototoxic drugs other than cisplatin on hearing loss. There was a trend for younger age and higher cumulative dose of cisplatin to be associated with greater severity of hearing damage.

**Conclusion:** Our study provides further evidence of hearing damage from cisplatin and highlights the importance of monitoring hearing function in children undergoing cisplatin therapy, particularly in young children who are at greater risk of developing hearing loss that may compromise their language development.

**Key words:** hearing loss, distortion product otoacoustic emission, transient otoacoustic emissions, audiometry.

# 1 INTRODUÇÃO

Existem várias drogas utilizadas na prática clínica com reconhecida ototoxicidade, tais como os antibióticos aminoglicosídeos, betabloqueadores, diuréticos, antiinflamatórios e certos agentes antineoplásicos (SCHWEITZER, 1993; OLIVEIRA, 1994; GARCÍA, 2001). Entre as drogas antineoplásicas, está a cisplatina, um agente quimioterápico, utilizado freqüentemente no tratamento de diferentes tipos de câncer. Em pediatria, a cisplatina tem sido utilizada no tratamento de retinoblastoma, neuroblastoma, linfoma, hepatoblastoma, células germinativas, osteossarcoma, bem como os sarcomas de tecidos moles (PIZZO e POPLACK, 2002; MARTIÑON *et al*, 2003).

Independentemente de seus efeitos benéficos, a cisplatina apresenta efeitos colaterais, tais como neurotoxicidade, nefrotoxicidade, náuseas e vômitos, além de toxicidade auditiva (SOCKALINGAM *et al*, 2000; SAKAMOTO, *et al* 2000; LI *et al* 2001; STERN e BUNIN, 2002; KORVER *et al*, 2002; MARTIÑON *et al*, 2003). As manifestações ototóxicas desta substância consistem em zumbido e perda auditiva neurossensorial bilateral. Moderadas perdas auditivas neurossensoriais bilaterais assintomáticas nas freqüências altas são freqüentemente encontradas (CEVETTE *et al*, 2000; SAKAMOTO *et al*, 2000; PAZ *et al*, 2000; FEGHALI *et al* 2001; GÜNERI *et al*, 2001; LI *et al*, 2001; STAVROULAKI *et al*,

2001, KORVER *et al*, 2002).

Devido ao potencial ototóxico da cisplatina, torna-se importante avaliar a função auditiva de pacientes com câncer submetidos a tratamento com esta droga no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, já que a detecção precoce do dano auditivo permite minimizar os efeitos tardios desta toxicidade, principalmente em crianças em fase de aprendizagem escolar.

## **1.1 CÂNCER INFANTIL**

Nos EUA, uma em cada sete mil crianças entre 0 e 14 anos de idade é diagnosticada com câncer anualmente, sendo esta a principal causa de mortalidade infanto-juvenil naquele país (PIZZO e POPLACK, 2002).

A incidência de câncer infantil é maior no primeiro ano de vida, tendo um pico adicional aos dois e aos três anos, seguido de um declínio até os nove anos e, a partir desta idade, há um aumento gradual até a adolescência (PIZZO e POPLACK, 2002).

Aparentemente, a incidência de câncer infanto-juvenil tem apresentado um aumento de aproximadamente 1% ao ano nas últimas décadas. Felizmente os índices de sobrevida nesta faixa etária têm também aumentando gradativamente: em 1960, era em torno de 28%, e presentemente é de 70% (PIZZO e POPLACK, 2002). Esta progressiva melhora nas chances de cura do câncer infantil se deve aos inúmeros avanços médicos ocorridos nos últimos anos, principalmente pelo modelo de tratamento multidisciplinar, através de protocolos cooperativos, desenvolvidos em centros mais desenvolvidos. Juntamente com a ampliação da

sobrevida dos pacientes, verifica-se um aumento de seqüelas decorrentes do tratamento antineoplásico. A identificação de efeitos adversos tardios representa uma oportunidade de desenvolver estratégias para melhorar a qualidade de vida dos pacientes (STERN e BUNIN, 2002; SIMON *et al*, 2002; SKINNER *et al*, 2004).

## **1.2 DROGAS OTOTÓXICAS**

A ototoxicidade é um efeito não desejado nos sistemas auditivo e/ou vestibular, e pode ser causada por uma grande variedade de agentes químicos (JERGER e JERGER, 1998). O indivíduo exposto a substâncias ototóxicas pode apresentar sintomas vestibulares e/ou auditivos (OLIVEIRA, 1994).

Inúmeros medicamentos utilizados na prática clínica têm reconhecida toxicidade auditiva. Entre os mais conhecidos, estão os antibióticos aminoglicosídeos (HINOJOSA *et al*, 2001; MATZ 1993). Alguns agentes betabloqueadores, diuréticos e anti-inflamatórios têm sido citados em função de seu potencial de ototoxicidade (OLIVEIRA, 1994) . Entre os antineoplásicos, o que apresenta maior evidência de estar associado a dano auditivo é a cisplatina (SCHWEITZER, 1993; OLIVEIRA, 1994).

### **1.2.1 Cisplatina**

A cisplatina tem sido um agente quimioterápico muito utilizado no tratamento de vários tipos de câncer tanto de adultos quanto de crianças e adolescentes. Entre os tipos para os quais a cisplatina é uma droga de escolha estão o câncer de vesícula, de ovário, de testículo, de mama, cervical, endometrial, esofágico, gástrico, de pulmão, de cabeça e

pescoço, de tireóide, anal, biliar, vulvar, de próstata, de pele e melanoma (SAKAMOTO *et al*, 2000; DRUG INFORMATION FOR THE HEALTH CARE PROFESSIONAL, 2001).

Em pediatria, a cisplatina representa um agente antineoplásico importante no tratamento de retinoblastoma, neuroblastoma, hepatoblastoma, tumor de células germinativas, osteossarcoma e os sarcomas de tecidos moles (PIZZO e POPLACK 2002; MARTIÑON *et al*, 2003).

A cisplatina induz à degeneração das células ciliadas externas da cóclea, especialmente as localizada na membrana basal, onde se localiza a definição das frequências altas do som. Dependendo da severidade e da progressão da ototoxicidade, a lesão pode se expandir para a zona apical da cóclea, atingindo as células responsáveis pela discriminação das frequências baixas (MARTIÑON *et al*, 1994; GÜNERI *et al*, 2001)

Além da ototoxicidade, os efeitos colaterais mais documentados desta droga são neurotoxicidade, nefrotoxicidade, náuseas e vômitos (SOCKALINGAM *et al*, 2000; SAKAMOTO *et al*, 2000; KORVER *et al*, 2002; MARTIÑON *et al*, 2003). A perda auditiva, ocasionada pela cisplatina, pode estar associada a zumbido, é do tipo neurossensorial, bilateral e acomete principalmente as frequências altas (SAKAMOTO *et al*, 2000; PAZ *et al*, 2000; FEGHALI *et al*, 2001; GÜNERI *et al*, 2001; STAVROULAKI *et al*, 2001).

### **1.2.1.1 Incidência**

A ototoxicidade causada pela cisplatina é de caráter irreversível (SAKAMOTO *et al*, 2000; GÜNERI *et al*, 2001; MARTIÑON *et al*, 2003) e progressivo, com a administração de

doses cumulativas da droga.

Paz e colaboradores (2000) analisaram a perda auditiva decorrente da administração de cisplatina por meio de emissões otoacústicas evocadas em pacientes com câncer de cabeça e pescoço que receberam radioterapia craniana concomitantemente à quimioterapia. Os pesquisadores verificaram que a perda auditiva foi evidente após as primeiras 24 horas de infusão da droga, e que a audição dos pacientes foi se deteriorando conforme o curso do tratamento.

A incidência de perda auditiva em pacientes tratados com cisplatina é variável em estudos previamente relatados.

Stavroulaki e colaboradores (2001) realizaram um estudo prospectivo em 12 crianças por meio de audiometria tonal liminar convencional e emissões otoacústicas evocadas. Avaliaram a audição antes e após a infusão do primeiro ciclo de cisplatina (50 mg/m<sup>2</sup>), e verificaram diferença significativa nos limiares auditivos em altas frequências em 50% dos pacientes (P=0,005). Os autores referiram, ainda, que as emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção mostraram-se mais sensíveis na detecção do dano auditivo.

Garcia e colaboradores (2003) estudaram prospectivamente a audição de 13 pacientes pediátricos com diagnóstico de osteossarcoma, tratados com cisplatina, através de emissões otoacústicas evocadas, audiometria tonal convencional e em altas frequências. Verificaram que todos os pacientes tratados apresentaram perda auditiva em altas frequências e salientaram ainda que 30,6% dos pacientes apresentaram perda auditiva em frequências médias, importantes para o reconhecimento da fala. Na pesquisa, os autores observaram que a



severidade da perda auditiva está relacionada com a dose cumulativa da cisplatina.

Vários fatores podem interferir na variabilidade e severidade da ototoxicidade induzida pela administração de cisplatina. A variação no grau da toxicidade pode ser influenciada pela idade do paciente, à função renal, uso de irradiação craniana prévia e à interação da administração da droga com antibióticos aminoglicosídeos e diuréticos. A existência prévia de perda auditiva, duração e forma de infusão da cisplatina e a dosagem cumulativa total representa fatores de risco conhecidos (SCHWEITZER, 1993; PAZ *et al*, 2000; FEGHALI *et al*, 2001; STAVROULAKI *et al*, 2001; SIMON *et al*, 2002).

Martiñon e colaboradores (1994) afirmam que existe relação direta entre a dose cumulativa da cisplatina com a idade precoce do paciente. A associação do fármaco com outras drogas potencialmente ototóxicas, como aminoglicosídeos, furosemide, e a radioterapia também aumentam o risco de lesão coclear. Os autores realizaram um estudo retrospectivo para verificar a ototoxicidade da cisplatina em 37 pacientes entre 4 e 18 anos. Observaram que os pacientes que receberam dose de cisplatina superior a 150mg/m<sup>2</sup> apresentaram anormalidade auditiva nas frequências de 4000Hz (47,2%) e 8000Hz (57,6%) por via aérea e em 4000Hz (43,8%) por via óssea.

Berg e colaboradores (1999) estudaram os efeitos da cisplatina em 28 crianças através de avaliação imitanciométrica, audiometria tonal liminar, potencial auditivo evocado de tronco encefálico e emissões otoacústicas evocadas transitórias. Verificaram que 26% dos sujeitos apresentaram perda auditiva neurosensorial bilateral em altas frequências. Observaram também que as perdas auditivas encontradas não foram dose-dependentes, sugerindo assim que a avaliação auditiva fosse incorporada nas consultas de seguimento dos

pacientes que concluíram o tratamento antineoplásico.

Simon e colaboradores (2002) revisaram prontuários de 1170 crianças com diagnóstico de neuroblastoma em protocolos de centros alemães. Eles verificaram que 12,5% dos pacientes apresentaram perda auditiva decorrente da administração de cisplatina, e que houve um aumento da perda auditiva relacionado com o aumento da dose cumulativa de cisplatina ( $P=0,0001$ ), indicando portanto que a mesma é dose dependente. Os autores não esclareceram quais os métodos utilizados para acessar a função auditiva nestes pacientes.

Um estudo recente, realizado por Li e colaboradores (2004), analisou retrospectivamente audiometrias de 153 crianças, realizadas no final do tratamento quimioterápico com cisplatina. Os pesquisadores verificaram que, destas crianças, 47% apresentavam perda auditiva em altas freqüências. As altas doses cumulativas de cisplatina estavam associadas ao aumento do risco de perda auditiva: das 29 crianças que receberam doses de cisplatina de 100-300mg/m<sup>2</sup>, apenas 7 (12%) desenvolveram perdas auditivas moderadas ou de graus mais altos, enquanto o risco aumentou praticamente três vezes quando a dose cumulativa foi de 701-1300mg/m<sup>2</sup> ( $P=0,005$ ). Crianças menores de 5 anos, mostraram ser mais sensíveis para desenvolver perdas auditivas moderadas a severas ( $P=0,001$ ).

### **1.3 AVALIAÇÃO DA OTOTOXICIDADE**

Vários testes podem ser utilizados para monitorar alterações da função auditiva durante a administração da cisplatina. Entre os mais utilizados, destacam-se a imitanciometria, a audiometria tonal liminar por via aérea e óssea, o potencial auditivo evocado de tronco encefálico e as emissões otoacústicas evocadas (CAMPBELL e

DURRANT, 1993; STAVROULAKI *et al*, 2001; MARTIÑON *et al*, 2003).

### **1.3.1 Imitanciometria**

A imitanciometria é composta pela timpanometria, pela medida da complacência estática e dinâmica e pela pesquisa do reflexo acústico. Todos se caracterizam por serem testes objetivos, que avaliam o funcionamento da orelha média (FRAZZA *et al*, 2000).

A timpanometria reflete mudanças nas características físicas da caixa timpânica quando a pressão aérea é modificada no meato acústico externo. A classificação mais popular de curvas timpanométricas é a descrita por JERGER (1970), onde os timpanogramas são classificados como A, Ar, Ad, B ou C, sendo a curva tipo A considerada normal, com pico dentro de uma faixa de 0 a -100 decaPascal (daPa) e volume variando de 0,3 a 1,6 cm<sup>3</sup> (HALL III e CHANDLER, 1999).

A complacência estática verifica o volume equivalente da orelha média em centímetros cúbicos de ar (ROSSI, 1998), sendo geralmente medida durante a realização da timpanometria (HALL III e CHANDLER, 1999).

O reflexo acústico é a detecção do reflexo do músculo estapédio, o qual ocorre bilateralmente na presença de um som suficientemente forte. Sua ocorrência limita a movimentação dos ossículos, atenuando dessa forma a vibração da platina do estribo na janela oval e diminuindo a movimentação do líquido da orelha interna. É considerado um mecanismo de proteção, pois protege a orelha interna de danos causados por sons intensos (NORTHERN e GABBARD, 1999).

### 1.3.2 Audiometria Tonal Liminar

A audiometria tonal liminar visa estabelecer o limiar de audibilidade do indivíduo por via aérea e óssea. O limiar, neste contexto, representa o nível mínimo de pressão sonora de um sinal acústico que produz sensação auditiva. A intensidade do limiar geralmente corresponde à menor intensidade na qual o indivíduo detecta cinquenta por cento dos estímulos apresentados. (RUSSO e SANTOS, 1998; YANTIS, 1999).

A audiometria tonal limiar por via aérea geralmente é realizada em frequências nos múltiplos de oitavas entre 0,25 a 8 KHz, incluindo frequências intermediárias de 1.5, 3 e 6 KHz. Também existe a audiometria de altas frequências, que possibilita a testagem de frequências acima de 8KHz (YANTIS, 1999).

A audiometria tonal liminar é efetiva no estabelecimento do limiar auditivo, mas depende de respostas comportamentais dos pacientes. Dessa forma, representa um instrumento valioso na avaliação da audição, embora sofra limitação devido à dependência do estado de consciência e colaboração dos pacientes (CHIDA *et al*, 2001).

### 1.3.3 Potencial Auditivo Evocado de Tronco Encefálico

O potencial auditivo evocado de tronco encefálico é um teste que avalia a integridade das células cocleares, do nervo auditivo e das vias auditivas do tronco encefálico. Neste exame, são avaliadas as medidas de latência dos picos das ondas. Tais medidas devem ser padronizadas em larga escala em cada clínica devido à alta variabilidade encontrada entre os sujeitos (MUSIEK *et al*, 1999).

O potencial auditivo evocado de tronco encefálico é um dos testes indicados para monitoramento da ototoxicidade induzida pela administração de cisplatina. Entretanto, é importante salientar que, no decorrer do tratamento, são realizadas várias reavaliações. Na prática, quando estão sendo avaliadas crianças, muitas vezes faz-se necessária a utilização de sedativos, pois o exame precisa ser feito com o indivíduo imóvel. No caso de crianças que estão doentes, debilitadas e recebendo outras medicações, convém analisar o risco de repetir várias sedações para realização do monitoramento auditivo, principalmente quando há a disponibilidade de outras metodologias, também eficazes, para controle da ototoxicidade (CAMPBELL e DURRANT, 1993; CHIDA *et al*, 2001).

#### **1.3.4 Emissões Otoacústicas Evocadas**

As emissões otoacústicas são sons gerados dentro da cóclea normal, espontaneamente ou em resposta à estimulação acústica. Elas refletem a atividade dos mecanismos biológicos ativos da cóclea, responsáveis pela sensibilidade, seletividade de frequências e pela faixa dinâmica do sistema auditivo normal (NORTON e STOVER, 1999). Há evidências de que os mecanismos encontrados nas emissões otoacústicas correspondem à atividade das células ciliadas externas da cóclea, pois a ausência de células ciliadas externas está associada à ausência de emissões otoacústicas.

Existem as emissões otoacústicas espontâneas e as evocadas. As emissões otoacústicas espontâneas ocorrem na ausência de estimulação externa e as evocadas, durante ou depois de uma estimulação acústica externa. As emissões otoacústicas evocadas podem ser transitórias ou por produto de distorção, o que as diferencia é o tipo de estímulo emitido para evocação.

As emissões otoacústicas evocadas transitórias são decorrentes de estímulos por clicks em várias frequências, e as por produto de distorção são resultantes da interação acústica entre dois tons puros emitidos simultânea e externamente, os quais formam um terceiro tom, produzido internamente (CAMPBELL e DURRANT, 1993).

As emissões otoacústicas evocadas são um método de avaliação recente, não invasivo, que permite a investigação coclear de forma objetiva (CHIDA *et al*, 2001; MARTIÑON *et al*, 2003). Esta metodologia é considerada mais eficiente em crianças porque não depende da resposta comportamental das mesmas, facilitando a obtenção dos resultados e tornando-a um procedimento rápido e valioso. As emissões otoacústicas evocadas podem ser estudadas em praticamente todas as orelhas humanas que apresentem função de orelha média normal (STAVROULAKI *et al*, 2001; SOCKALINGAM *et al*, 2002; MARTIÑON *et al*, 2003). Sua confiabilidade no teste-reteste, juntamente com sua efetividade e objetividade em acessar a função coclear, em especial as células ciliadas externas (mais acometidas na ototoxicidade), permite o seu uso para monitorar mudanças dinâmicas das respostas da cóclea antes de elas se tornarem significativamente funcionais, como uma perda auditiva sintomática (STAVROULAKI *et al*, 2001).

Paz e colaboradores (2000) avaliaram prospectivamente a audição de pacientes adultos por meio de emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção e transitórias. Os pacientes apresentavam o diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço, e receberam tratamento radioterápico concomitantemente ao quimioterápico com cisplatina. Foi verificado que a perda auditiva destes pacientes iniciou em altas frequências e foi mais evidente nas emissões otoacústicas por produto de distorção do que nas transitórias. Os pesquisadores observaram ainda que a perda auditiva precedeu o aparecimento do zumbido.

---

Para Stavroulaki e colaboradores (2001), as emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção são mais sensíveis que as emissões otoacústicas evocadas transitórias para determinar pequenas alterações cocleares, pois as primeiras apresentam uma área dinâmica extensiva com relação à perda auditiva e podem ser medidas numa área de abrangência de frequência maior, tendo ainda mais sensibilidade para detectar respostas específicas de cada frequência. Martiñon e colaboradores (2003) referem que esta metodologia representa um instrumento valioso para acessar e monitorar a audição de crianças submetidas a tratamento oncológico, uma vez que não necessita da participação ativa e envolve pouco tempo no registro da função auditiva.

## **2 IMPORTÂNCIA DO MONITORAMENTO AUDITIVO DURANTE O TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO COM CISPLATINA**

É importante monitorar a alteração auditiva durante a administração da cisplatina para determinar o grau e a progressão da ototoxicidade, principalmente nos casos de crianças em idade pré-lingüística. Nestes casos, a perda auditiva causada pela cisplatina representa um risco de atraso no desenvolvimento da fala, devido à dificuldade no reconhecimento de sons caracterizados por frequências altas (SKINNER *et al*, 2004).

Foram publicados poucos estudos em pediatria relativos à incidência da perda auditiva causada pela cisplatina. Como esta perda é irreversível e possui características variáveis, é necessário monitorá-la no tratamento de crianças e adolescentes, de modo que, em casos de perdas auditivas que acometam frequências de fala, seja possível realizar uma reabilitação auditiva e de linguagem com vistas a prevenir problemas sociais e de aprendizagem escolar (OLIVEIRA, 1994; MARTIÑON *et al*, 2003).



### **3 OBJETIVO**

Avaliar a função auditiva de pacientes com câncer que receberam cisplatina como tratamento quimioterápico no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de janeiro de 1991 a agosto de 2004.

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 PACIENTES**

Foram revisados os prontuários de pacientes tratados no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que já haviam terminado o tratamento quimioterápico e cujo protocolo terapêutico indicava a cisplatina como droga de primeira linha. Dessa forma os pacientes com diagnóstico de osteossarcoma, tumor hepático e tumores de células germinativas, 79 inicialmente, foram considerados elegíveis para estudo.

Dentre eles, 2 foram excluídos por apresentarem registro de dados incompletos no prontuário. Dos 77 prontuários analisados, 47 evoluíram para óbito, foram identificados 30 pacientes que tinham registro de visitas ao ambulatório pós-término do tratamento. Buscou-se contato com os 30 pacientes, dos quais 25 foram localizados, por meio de ligações telefônicas e telegramas. Estes compareceram para realizar audiometria tonal liminar, juntamente com a imitanciometria e emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção e transitórias. Entre os 25 pacientes localizados, 2 não completaram a avaliação auditiva: um por apresentar anormalidade otorrinolaringológica (otite média crônica), impeditiva da avaliação por meio das emissões otoacústicas evocadas, e outro porque seus pais não concordaram em participar

do estudo. Foram coletados dados detalhados sobre a dose e tempo de infusão da cisplatina, uso de drogas potencialmente ototóxicas e o resultado de uma avaliação auditiva completa pós-término do tratamento, realizada no presente estudo. Dos 23 pacientes, dois menores de 2 anos de idade, não realizaram a audiometria tonal liminar.

#### 4.2 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AUDITIVA

Os 23 pacientes foram examinados por um otorrinolaringologista do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, o qual pesquisou a história clínica otológica e realizou uma avaliação clínica otorrinolaringológica em todos eles. Os pacientes foram submetidos à imitanciometria para verificação do funcionamento da orelha média, foi realizada a audiometria tonal liminar e as emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção e transitórias. Dessa forma, foi avaliada efetivamente a função auditiva, em especial a atividade coclear, que é a parte mais acometida na ototoxicidade induzida pela cisplatina (STAVROULAKI *et al*, 2001). A avaliação auditiva foi realizada sempre pela mesma fonoaudióloga e nos mesmos equipamentos, visando diminuir qualquer viés de aferição na coleta dos dados.

A imitanciometria foi realizada no Imitanciômetro *Interacoustics AZ26*, disponível no HCPA. A timpanometria foi feita pelo método automático e as curvas timpanométricas foram classificadas como A, Ar, Ad, B e C, segundo Jerger (1970). A pesquisa dos reflexos acústicos foi feita manualmente, visando reduzir falsos positivos encontrados frequentemente na pesquisa automática. A intensidade inicial utilizada foi de 90dBNA. Nos casos em que foi observado reflexo nesta intensidade, a mesma foi reduzida de 5 em 5 dBNA, até estabelecer a intensidade mínima que desencadeava o reflexo acústico. Nos casos em que não foi observado

reflexo acústico em 90dBNA, aumentou-se a intensidade de 5 em 5dBNA até o mesmo ser observado (NORTHERN e GABBARD, 1999).

A audiometria tonal liminar foi realizada nas freqüências de 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 e 8000Hz por via aérea e nas freqüências de 500, 1000, 2000, 3000, 4000Hz por via óssea, no audiômetro AC-50 do HCPA. Os limiares auditivos foram considerados normais quando as respostas dos pacientes foram encontradas sob uma estimulação de, no máximo, 20dBNA (MARTIÑON *et al*, 1994; LUCERTINI *et al*, 2002).

A coleta das emissões otoacústicas foi o último exame a ser realizado em todos os pacientes. Iniciou-se pela transitória, usando o equipamento ILO 292, no modo não linear, com estímulos variáveis entre  $80\pm 3$ dB (*clicks*). Foram utilizadas como parâmetros de avaliação a estabilidade e a reprodutibilidade das respostas, e foi caracterizado como normal o exame que apresentava uma estabilidade de, no mínimo, 80%, reprodutibilidade geral a partir de 70dB e, no mínimo, três freqüências com reprodutibilidade individual igual ou maior que 3dB. Após, realizou-se a avaliação das emissões otoacústicas por produto de distorção na mesma orelha e equipamento, sem modificar a posição da oliva. Estas emissões foram pesquisadas mediante a utilização de dois tons puros simultaneamente, em duas freqüências diferentes, F1 e F2, geradas por uma relação  $F1/F2 = 1,22$ . Tal relação produzia uma média geométrica com parâmetros de respostas onde a equação  $2F1-F2$  gerava o DPgrama, ou seja, o gráfico que fornecia as respostas das freqüências entre 1 e 8KHz. A intensidade de estimulação foi de F1: 55dB e F2: 65dB, visando tornar o exame mais sensível (CHIDA *et al* 2001). Foram observadas as respostas nas freqüências de 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 e 8000Hz, consideradas normais aquelas que se manifestaram diante de uma relação sinal-ruído, no mínimo 6dB, além de respostas superiores a 0dB no DP-grama.

Os limiares auditivos foram obtidos nas duas orelhas separadamente. Como os achados foram iguais, ou seja, os limiares auditivos eram simétricos, optou-se por apresentá-los através da média do limiar da orelha direita com o da orelha esquerda em cada frequência avaliada (GARCIA *et al*, 2003). Assim como na audiometria, as emissões otoacústicas foram avaliadas independentemente em cada orelha. Quando o paciente apresentou alteração unilateral ou bilateral, foi considerada alteração coclear.

### **4.3 ASPECTOS ÉTICOS**

Antes da realização das avaliações propostas neste trabalho, foi apresentado um termo de consentimento livre e esclarecido aos responsáveis (Anexo). Este termo foi aprovado, juntamente com a proposta de trabalho, pelo Comitê de Ética do HCPA, sob o número 02/468.

### **4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Todos os pacientes que foram incluídos na amostra deveriam ter recebido, no mínimo, uma dose de cisplatina como tratamento antineoplásico e ter assinado o termo de consentimento livre e esclarecido.

### **4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Os indivíduos que terminaram o tratamento antineoplásico e estavam em acompanhamento no Serviço de Oncologia Pediátrica do HCPA não poderiam apresentar alteração no exame otorrinolaringológico, deficiência neurológica clínica, nem ter sido

submetidos à radioterapia craniana durante o período de tratamento antineoplásico (STAVROULAKI *et al*, 2001). Excluiu-se também pacientes cujos prontuários estivessem incompletos e impossibilitassem a coleta dos dados.

#### **4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os dados quantitativos foram descritos por média e desvio padrão. Na presença de assimetria, foi utilizada a análise da mediana e amplitude interquartil. Os dados categóricos foram descritos por frequência e percentuais. Adicionalmente, foi elaborado um gráfico de boxplot, descrevendo o comportamento do limiar auditivo nas diferentes frequências (500Hz a 8000Hz).

Para analisar a relação entre a dose total de cisplatina administrada e o grau de perda auditiva em 8000Hz, utilizou-se um gráfico de dispersão de pontos, onde foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson e sua respectiva significância determinada pelo teste t de Student.

Para avaliar o grau de concordância entre a presença de alteração auditiva na audiometria tonal e emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção, foi elaborada uma seqüência de tabelas de contingência, que forneceu o coeficiente de concordância Kappa com sua respectiva significância.

Comparações entre variáveis quantitativas foram feitas pelo teste t de student em casos de distribuição normal e por meio do Mann-Whitney para variáveis assimétricas. As variáveis categóricas foram obtidas por meio do teste Exato de Fischer ou Qui-quadrado.

---

O nível de significância adotado neste estudo foi de  $\alpha = 0,05$ . Os dados foram processados e analisados com o auxílio do programa SPSS, versão 12.0.

## 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berg AL, Spizer JB, Garvin JH Jr. Ototoxic impact of cisplatin in pediatric oncology patients. *Laryngoscope*. 1999; 109: 1806-14.
- Campbell KCM, Durrant J. Audiologic monitoring for ototoxicity. *Otolaryngol. Clin. North Am*. 1999; 26: 759-789.
- Cevette MJ, Drew D, Webb TM, Marion MS. Cisplatin ototoxicity, increased DPOAE amplitudes, and magnesium deficiency. *J Am Acad Audiol*. 2000; 11: 323-29.
- Chida E, Fukuda S, Satoh N, *et al*. Optimal stimulus level conditions for measurements of distortion product otoacoustic emissions. *Auris Nasus Larynx*. 2001; 28: S19-S22.
- Drug Information for the Health Care Professional. São Paulo. USP Micromedex – Thompson Health Care. 2001; I: 892-897.
- Feghali JG, Wei Liu BS, Van De Water TR. L-n-acetyl-cysteine protection against cisplatin-induced auditory neuronal and hair cell toxicity. *Laryngoscope*. 2001; 111: 1147-1155.
- Frazza, MM *et al*. Audiometria Tonal e Vocal. *In: MUNHOZ, M S L et al. Audiologia Clínica. – Série Otoneurológica. São Paulo: Atheneu, 2000; 5.*
- Garcia VP, Martinez FA, Agustí EB *et al*. Drug-induced ototoxicity: current status. *Acta Otolaryngol*. 2001; 121:569-572.
- Garcia AP, Iório MCM, Petrilli AS. Monitoramento da audição de pacientes expostos à cisplatina. *Rev Bras Otorinolaringol* . 2003; 69: 215-21.
- Güneri EA, Serbetçioğlu B, İkiz, AÖ, *et al*. TEOAE monitoring of cisplatin induced ototoxicity in guinea pigs: the protective effect of vitamin B treatment. *Auris Nasus Larynx*. 2001; 28: 9-14.
- Hall III JW; Chandler D. Timpanometria na Audiologia Clínica. *In: Katz J. Tratado de Audiologia Clínica. São Paulo: Manole, 1999; 281-297.*



Hinosoja R, Nelson EG, Lerner AS, *et al.* Aminoglycoside ototoxicity: a human temporal bone study. *Laryngoscope*. 2001; 111, 10: 1797-1805.

Jerger S, Jerger J. Alterações Auditivas: um manual para avaliação clínica. São Paulo: Atheneu, 1998; 153-158.

Korver KD, Rybak LP, Whitworth C, Campbell, KM. Round window application of D-methionine provides complete cisplatin otoprotection. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 683-89.

Li G, Frenz DA, Brahmblatt S, *et al.* Round window membrane delivery of l-methionine provides protection from cisplatin ototoxicity without compromising chemotherapeutic efficacy. *NeuroToxicology*. 2001; 22: 163-176.

Li Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. *Eur J Cancer*. 2004; 40: 2445-51.

Lucertini M, Moleti A, Sisto R. On the detection of early cochlear damage by otoacoustic emission analysis. *J Acoust Soc Am*. 2002;111: 972-78.

Martiñon RT, Midence AS, Collado MA, Martinez CS. Ototoxicidad del cisplatino en niños. *An ORL Mex*. 1994; 39(4): 199-202.

Martiñon RT, Bialik, PS, Corona MAC, *et al.* Distortion product otoacoustic emissions test is useful in children undergoing cisplatin treatment. *Arch Med Res*. 2003; 34: 205-208.

Matz G.J. Aminoglycoside cochlear ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am*. 1993; 26(5): 759-789.

Musiek FE, Borenstein SP, Hall III JW, Schwaber MK. Audiometria de tronco encefálico (ABR): neurodiagnóstico e aplicações intra-operatórias. *In: Katz J. Tratado de Audiologia Clínica*. São Paulo: Manole, 1999; 349-371.

Northern JL, Gabbard SA . Reflexo Acústico. *In: Katz J. Tratado de Audiologia Clínica*. São Paulo: Manole, 1999; 298-314.

Norton SJ, Stover LJ. Emissões otoacústicas: um novo instrumento clínico. *In: Katz J. Tratado de Audiologia Clínica*. São Paulo: Manole, 1999; 444-458.

Oliveira JAA. Ototoxicidade. *In: Costa SS, Cruz OLM, Oliveira JAA et al. Otorrinolaringologia: princípios e prática*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1994; 215-221.

Paz IM, Codjambassis DA, Pinto JU. Emisiones Otoacústicas em la Detección Precoz de Ototoxicidad Inducida por Cisplatino. *Ver Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2000; 60: 7-13.

Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Lippincott: Williams & Wilkins: 2002.

Rossi AG . Imitanciométrica. In: Frota S. Fundamentos em Fonoaudiologia – Audiologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan: 1998; 77-86.

Russo ICP, Santos TMM. A Prática da Audiologia Clínica. São Paulo: Cortez, 1998.

Sakamoto M, Kaga K, Kamio T. Extended high-frequency ototoxicity induced by the first administration of cisplatin. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122: 828-33.

Schweitzer VG. Ototoxicity of chemotherapeutic agents. *Otolaryngol Clin North Am.* 1993; 26(5): 759-789.

Simon T, Hero B, Dupuis W, *et al.* The incidence of hearing impairment after successful treatment of neuroblastoma. *Klin Pädiatr.* 2002; 214: 149-152.

Skinner R. Best practice in assessing ototoxicity in children with cancer. *Eur J Cancer.* 2004; 40: 2352-54.

Sockalingam R, Freeman S, Cherny L, Sohmer H. Effect of high-dose cisplatin on auditory brainstem responses and otoacoustic emissions in laboratory animals. *Am J Otol.* 2000; 21: 521-27.

Sockalingam R, Charles B, Filippich L, Murdoch B. Cisplatin-induced ototoxicity and pharmacokinetics: preliminary findings in a dog model. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002; 111: 745-50.

Stavroulaki P, Apostolopoulos N, Segas J, *et al.* Evoked otoacoustic emissions – an approach for monitoring cisplatin induced ototoxicity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001; 59: 47-57.

Stern JW, Bunin N. Prospective study of carboplatin-based chemotherapy for pediatric germ cell tumors. *Med Pediatr Oncol.* 2002; 39: 163-67.

Yantis PA. Avaliação dos limiares auditivos por via aérea. In: Katz J. Tratado de audiologia clínica. São Paulo: Manole: 1999; 97-108.

**6 ARTIGO: OTOTOXICIDADE DE CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES TRATADOS COM CISPLATINA**

**OTOTOXICIDADE DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES TRATADOS COM  
CISPLATINA**

**Patrícia P Coradini<sup>1</sup> Luciana C Fachini<sup>2</sup>, Simone G A Selistre MD<sup>1</sup>,  
Letícia S Rosito MD<sup>2</sup>, Algemir L Brunetto MD, PhD<sup>1</sup>**

**Palavras-chave:** perda auuditiva, audiometria, emissões otoacústicas.

**Correspondências para:**

Algemir Lunardi Brunetto  
Hospital de Clínicas  
Ramiro Barcellos 2350, 3º leste  
Unidade de Oncologia Pediátrica  
Porto Alegre – RS – Brasil – 930035-903  
**Fone / Fax:** (51) 3330-8087  
**E-mail:** [abrunetto@hepa.ufrgs.br](mailto:abrunetto@hepa.ufrgs.br)

---

<sup>1</sup> Unidade de Oncologia Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

<sup>2</sup> Unidade de Otorrinolaringologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

## RESUMO

**Introdução:** A cisplatina tem sido associada à perda auditiva. O local da toxicidade são as células ciliadas externas da cóclea. Geralmente, o dano é irreversível, bilateral e a perda auditiva se caracteriza por ser neurossensorial em frequências altas. Este estudo foi realizado para avaliar a função auditiva de crianças e adolescentes com câncer tratados com cisplatina.

**Procedimentos:** Vinte e três pacientes sobreviventes do tratamento de câncer com cisplatina no Serviço de Oncologia Pediátrica do HCPA no período de 1991-2004 realizaram audiometria tonal liminar, emissões otoacústicas evocadas transitórias (EOAT) e emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção (EOAPD).

**Resultados:** 61% dos pacientes tinham o diagnóstico de osteossarcoma, 17% tumores de células germinativas e 22% tumor hepático. A mediana da idade dos pacientes foi de 12,3 anos e a mediana dose total de cisplatina recebida foi 406mg/m<sup>2</sup>. A perda auditiva observada na audiometria foi moderada a severa, bilateral e em altas frequências. As EOAT e as EOAPD detectaram 22% e 71% de alterações cocleares, respectivamente. Foi observada alta concordância entre os achados da audiometria e da EOAPD (P=0.01). Não houve influencia de sexo, diagnóstico e uso de outras drogas ototóxicas concomitantemente à cisplatina na perda auditiva. Percebeu-se uma tendência de associação entre a idade precoce do paciente, as altas doses de cisplatina ministradas e o aumento da severidade da perda auditiva.

**Conclusão:** Este estudo fornece evidências do dano auditivo causado pela cisplatina e salienta a importância de monitorar a função auditiva em crianças e adolescentes submetidos a tratamento antineoplásico com cisplatina, especialmente em crianças pequenas, que apresentam um risco maior de perda auditiva, capaz de comprometer o desenvolvimento da linguagem oral e escrita.

## INTRODUÇÃO

A cisplatina é uma droga utilizada no tratamento de vários tipos de cânceres malignos da infância (1,2). A sua administração tem sido associada à ocorrência de nefrotoxicidade e ototoxicidade (2-7). A nefrotoxicidade pode ser reduzida pela terapia de hidratação através de diuréticos, enquanto a ototoxicidade permanece, sendo um dos maiores fatores limitantes no uso efetivo deste agente quimioterápico em alguns pacientes. (2,3). A toxicidade causada pela cisplatina está localizada nas células ciliadas externas da cóclea, especialmente na espira basal, onde se localiza a definição das frequências altas do som (2,6,8 -11).

A perda auditiva causada pela cisplatina é de caráter irreversível, bilateral, e em frequências altas, podendo, algumas vezes, estar associada a zumbido transitório ou permanente (2,7,9,12-14). O grau da perda auditiva depende da dose total de cisplatina administrada durante o tratamento e acomete inicialmente apenas as altas frequências. A idade precoce do paciente, a função renal alterada, a exposição a outras drogas potencialmente ototóxicas e a suscetibilidade individual parecem ser fatores adicionais para o agravamento da perda auditiva (12). Considerando que a incidência de perda auditiva após a administração de cisplatina varia de 50-80% e que as crianças apresentam um risco maior que os adultos (7,11,13), é fundamental monitorar a função auditiva em crianças que recebem terapia antineoplásica com cisplatina.

A audiometria tonal liminar é o exame mais recomendado para avaliar a função auditiva. Entretanto, não é um exame fácil de ser realizado em crianças menor de 3 anos de idade, porque necessita de respostas comportamentais dos pacientes (7). Por isso, pode não ser suficientemente sensível para detectar estágios iniciais da perda auditiva, especialmente nas frequências altas. Estudos clínicos demonstram que as EOAT e as EOAPD proporcionam uma avaliação precisa e rápida da função coclear, além de identificar perdas auditivas mais

precocemente que a audiometria tonal liminar (1,3,7,9,10,12,15). O monitoramento auditivo por meio das emissões otoacústicas evocadas permite verificar mudanças na função coclear antes delas se tornarem clinicamente significativas (7,15). Este exame é fácil de ser realizado, rápido, não invasivo e pode avaliar a função coclear, sendo considerado um ótimo método de monitoramento auditivo para pacientes em tratamento com drogas ototóxicas (12).

O objetivo do presente estudo foi avaliar a função auditiva de crianças e adolescentes com câncer submetidos a tratamento antineoplásico com cisplatina, por meio da audiometria tonal liminar e de emissões otoacústicas evocadas.

## **MÉTODOS**

Crianças com diagnóstico confirmado de tumor hepático, osteossarcoma e tumor de células germinativas que receberam terapia quimioterápica com cisplatina no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 1991 a 2004, foram consideradas elegíveis para este estudo. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital e foi obtido consentimento informado de todos os responsáveis pelos pacientes antes da realização dos exames.

Os dados demográficos, as características clínicas e uso de outras drogas potencialmente ototóxicas, incluindo amicacina, amitriptilina, ampicilina, anfotericina B, atropina, carboplatina, cefalexina, calritromicina, furosemide, gentamicina, ibuprofeno, manitol, metronidazol, naproxeno, vancomicina e vinblastina, foram coletados dos prontuários. Vinte e cinco pacientes sobreviventes foram convidados a participar. Destes, 23 pacientes realizaram exames de imitanciometria para verificação do funcionamento da orelha média, audiometria tonal liminar e emissões otoacústicas evocadas. Dois pacientes foram excluídos e não realizaram os exames auditivos: um devido à presença de doença de orelha média e outro

porque seus pais recusaram-se a participar do estudo. Entre os pacientes que concordaram em participar do estudo, dois eram menores de 2 anos de idade e não foi possível realizar a audiometria tonal liminar; dessa forma, eles realizaram apenas a imitanciometria e as emissões otoacústicas evocadas.

Todos os exames realizados pelos vinte e três pacientes foram executados dentro de uma cabine acústica. A audiometria tonal foi realizada nas frequências de 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 e 8KHz; no audiômetro AC-50, equipado com um fone TDH39, de acordo com o procedimento descrito por Yantis (16). Foram considerados limiares auditivos normais as respostas obtidas em todas as frequências que não excederam 20dB em ambas as orelhas (17).

Foram realizados dois tipos de emissões otoacústicas: as EOAT e as EOAPD.

As EOAT foram obtidas através do equipamento ILO 292, no modo não linear, com os estímulos variando entre  $80 \pm 3$ dB (*clicks*). Foram utilizados como parâmetros de avaliação a estabilidade e a reprodutibilidade das respostas. O exame caracterizado como normal apresentava uma estabilidade de no mínimo 80%, reprodutibilidade geral a partir de 70dB e, no mínimo, três frequências com reprodutibilidade individual igual ou maior que 3dB.

Imediatamente após a coleta das EOAT, foram realizadas as EOAPD na mesma orelha e equipamento, sem modificar a posição da oliva. Estas emissões foram pesquisadas pela utilização de dois tons puros simultaneamente, em duas frequências diferentes: F1 e F2, geradas por uma relação  $F1/F2 = 1,22$ . Como resultado, foi produzida uma média geométrica com parâmetros de respostas em que a equação  $2F1-F2$  gerava o DPgrama, ou seja, o gráfico que fornecia as respostas das frequências entre 1 e 8KHz. A intensidade do estímulo foi de 65/55dB ( $F1 = 65$ dB e  $F2 = 55$ dB), com base em estudos prévios demonstrativos de que, se a estimulação de F1 for 10 ou 15dB maior que F2, o exame se torna mais sensível para identificação de pequenas alterações cocleares (15). Os parâmetros de avaliação utilizados foram respostas acima de 0dB no DPgrama e uma relação sinal/ruído mínima de 6dB em cada



freqüência avaliada.

Os limiares auditivos foram obtidos nas duas orelhas separadamente. Como os achados foram iguais, ou seja, os limiares auditivos eram simétricos, optou-se por apresentá-los através da média do limiar da orelha direita com o da orelha esquerda em cada freqüência avaliada (18). Assim como na audiometria, as emissões otoacústicas foram avaliadas independentemente em cada orelha, e foi considerada alteração coclear quando o paciente apresentou alteração unilateral ou bilateral.

### ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados quantitativos foram descritos por média e desvio padrão. Na presença de assimetria, foi utilizada a análise da mediana e amplitude interquartil. Os dados categóricos foram descritos por freqüência e percentuais. Adicionalmente, foi elaborado um gráfico de *boxplot*, descrevendo o comportamento do limiar auditivo nas diferentes freqüências (500Hz a 8000Hz).

Para analisar a relação entre a dose total de cisplatina administrada e o grau de perda auditiva em 8000Hz, foi utilizado um gráfico de dispersão de pontos, onde foi calculado o coeficiente de correlação de *Pearson* e sua respectiva significância determinada pelo teste t de *Student*.

Para avaliar o grau de concordância entre a presença de alteração auditiva na audiometria tonal e as emissões otoacústicas por produto de distorção, foi elaborada uma seqüência de tabelas de contingência, que forneceu o coeficiente de concordância *Kappa* com sua respectiva significância.

Comparações entre variáveis quantitativas foram feitas pelo teste t de *Student* em casos de distribuição normal e por meio do Mann-Whitney para variáveis assimétricas. As

variáveis categóricas foram obtidas por meio do teste Exato de Fischer ou Qui-quadrado.

O nível de significância adotado neste estudo foi de  $\alpha = 0,05$ . Os dados foram processados e analisados com o auxílio do programa SPSS, versão 12.0.

## **RESULTADOS**

Os dados apresentados referem-se à avaliação de 23 pacientes tratados com cisplatina no período de 1991 a 2004, os quais estavam livres de doença e consentiram em participar do estudo. Todos os pacientes realizaram imitanciometria para certificar o funcionamento normal de orelha média, audiometria tonal liminar e emissões otoacústicas evocadas, exceto dois pacientes menores de dois anos de idade, que só realizaram as emissões otoacústicas evocadas.

A tabela I apresenta um resumo das características clínicas dos 23 pacientes avaliados. A maioria dos pacientes era branca, 52% eram do sexo masculino, 61% tinham o diagnóstico de osteossarcoma, 17% tumor de células germinativas e 22% tumor hepático. A mediana da idade foi de 12,3 anos (10,4 – 16,1). A mediana do tempo pós-tratamento em que foi realizada a avaliação auditiva foi de 44 meses (28 – 92). A mediana da dose total de cisplatina recebida foi de  $406\text{mg/m}^2$  (317 – 575) e do tempo de infusão da cisplatina foi de 4 horas (3,5–12 horas).

### **Audiometria**

No gráfico 1, os limiares auditivos são apresentados. Observa-se que, pelo menos, 52% dos pacientes apresentaram perda auditiva bilateral neurossensorial em frequências altas. O grau da perda foi variável em cada frequência avaliada, onde foi possível observar perdas auditivas variando de 25dBNA a 120dBNA na frequência de 6000 e 8000Hz e de 25dBNA a

95dBNA na de 4000Hz. Dos 23 pacientes avaliados 24% e 14% deles apresentaram perda auditiva nas frequências de 3000Hz e 2000Hz respectivamente. Quanto maior a frequência avaliada, maior foi a perda auditiva observada.

### **Emissões otoacústicas**

Foram observadas alterações cocleares nas EOAT e nas EOAPD em 5 (22%) e 16 (71%) dos pacientes, respectivamente. O dano coclear observado foi maior em frequências altas (Gráfico 2).

Houve alta concordância entre os achados da audiometria e das EOAPD (Tabela II).

Não foi observada influência significativa do sexo, diagnóstico e uso de outras drogas ototóxicas além da cisplatina na perda auditiva (Tabela III).

Percebeu-se uma tendência de a severidade da perda auditiva estar relacionada com a alta dose cumulativa da cisplatina e com a idade precoce do paciente (Gráfico 3).

## **DISCUSSÃO**

O índice de sobrevida dos pacientes de câncer infantil vem crescendo devido ao resultado de tratamentos mais efetivos. A cisplatina tem sido usada para combater vários tipos de câncer, e as toxicidades mais relatadas deste agente quimioterápico são a renal e a auditiva. Entretanto, a nefrotoxicidade pode ser reduzida com terapia de hidratação, enquanto a ototoxicidade permanece sendo um fator limitante no uso efetivo da cisplatina.

O impacto social e educacional da perda auditiva nas crianças sobreviventes deve ser considerado um aspecto relevante. A detecção precoce da perda auditiva nestes pacientes é considerada muito importante para que se possa intervir minimizando seus efeitos tardios.

A ototoxicidade causada pela cisplatina é caracterizada por uma perda auditiva

neurossensorial bilateral, simétrica e em frequências altas ( $\geq 6000\text{Hz}$ ), as frequências médias responsáveis pelo reconhecimento da fala tendem a ser acometidas a partir da administração de altas doses cumulativas (19). A ototoxicidade é irreversível, aparece logo após a administração das primeiras doses e tende a piorar com a administração repetida da droga (20).

O presente estudo demonstra que, pelo menos, 52% dos pacientes avaliados apresentaram perda auditiva neurossensorial simétrica em frequências altas quando a avaliação foi feita pela audiometria tonal liminar. Esta percentagem aumentou para 71% quando a função auditiva foi avaliada pela EOAPD.

A maioria dos estudos desenvolvidos com o objetivo de verificar e localizar o dano auditivo causado pela cisplatina foi feita em animais, como cachorros, chinchillas e porcos (1-3,5,6,10,13). Alguns pesquisadores investigaram o dano auditivo causado pela cisplatina em adultos (9,14,17). Na literatura, existem poucos estudos avaliando a ototoxicidade causada pela cisplatina em crianças. A maioria dos estudos publicados é limitada em relação ao tamanho da amostra, coleta dados retrospectivamente, com base em informações de prontuários ou utiliza apenas a audiometria tonal liminar para avaliar a função auditiva, exame não indicado para crianças muito pequenas (19).

Martiñon *et al.* estudaram, através da audiometria, a audição de crianças com idades que variavam de 4 a 18 anos e foram tratadas com doses de cisplatina superior e inferior a 150mg. Verificaram que 47,2% e 57,6% das crianças que receberam a dose superior a 150mg apresentaram perda auditiva nas frequências de 4000Hz e 8000Hz respectivamente (11). Simon *et al.* (2002) revisaram prontuários de 1170 crianças com diagnóstico de neuroblastoma em protocolos alemães. Verificaram que 12,5% dos pacientes apresentaram perda auditiva decorrente da administração de cisplatina e que houve um aumento da perda conforme aumentava a dose cumulativa de cisplatina de forma significativa ( $P=0,0001$ ),

indicando que a mesma é dose dependente. Os autores demonstraram detalhes da quimioterapia utilizada, mas não esclareceram os métodos utilizados para acessar a função auditiva nestes pacientes. Um estudo recente, realizado por Li *et al* (2004), analisou retrospectivamente audiometrias de 153 crianças participantes de protocolos do *Children's Oncology Group*, com os primeiros registros em 1988. Os pesquisadores verificaram que, destas crianças, 47% apresentavam perda auditiva em altas frequências (20). O estudo é limitado pelo fato de que 50% dos pacientes pesquisados eram menores de 5 anos (idades em que a colaboração na execução do exame é dificilmente encontrada) e pelo fato de ser um estudo multicêntrico, onde os exames foram realizados por vários profissionais, utilizando diferentes equipamentos.

Se considerarmos que as emissões otoacústicas são os métodos mais sensíveis para detectar precocemente a perda auditiva e não dependem da resposta comportamental dos pacientes, alguns pesquisadores utilizaram esta metodologia para avaliar a perda auditiva causada pela cisplatina em pacientes pediátricos. Stavroulaki *et al.* (7) avaliaram a audição de 12 crianças por meio de audiometria tonal liminar, EOAT e EOAPD antes da quimioterapia e após o primeiro ciclo da mesma (50mg/m<sup>2</sup>). Verificaram perda auditiva em altas frequências em 50% dos pacientes avaliados, a qual foi mais evidente quando a função coclear foi avaliada por meio das EOAPD. Berg *et al.* (21) verificaram perda auditiva em 9 entre 28 crianças tratadas com cisplatina. Os autores usaram as EOAT para avaliar apenas as crianças mais jovens, que não responderam à audiometria, e as que estavam muito doentes para responder ao exame de forma comportamental. Martiñon *et al.* (12) compararam a eficácia das EOAPD com a audiometria para avaliar a audição de 26 crianças entre 2 e 15 anos de idade que receberam tratamento com cisplatina. Concluíram que as EOAPD podem ser utilizadas como um exame eficaz para monitorar a audição de crianças em tratamento com cisplatina ou qualquer outra droga ototóxica. Tal metodologia não necessita da participação

ativa do paciente, além de ser executada de forma rápida. (11,12).

As EOAPD parecem ser mais sensíveis que as EOAT para detectar pequenas alterações cocleares devido a sua diferença no mecanismo de propagação dentro da cóclea. Elas também possuem uma área dinâmica maior de atuação para detectar a perda auditiva, além de fornecer respostas específicas por frequência avaliada (7).

Apesar de não atingir significância estatística, este estudo verificou uma tendência de a idade precoce dos pacientes, juntamente com as altas doses de cisplatina ministradas, estarem associadas à severidade da perda auditiva. Os dois estudos que analisaram a influência destes aspectos encontraram resultados controversos. Berg *et al.* (21) descreveram que as mudanças nos limiares auditivos de 9 das 28 crianças avaliadas não tiveram relação com a dose individual ou cumulativa da cisplatina. Contrastando com estes resultados, Li *et al.* (20), num estudo bem delineado, verificaram que as altas doses cumulativas de cisplatina estavam associadas ao aumento do risco de perda auditiva. Das 29 crianças que receberam doses de cisplatina de 100-300 mg/m<sup>2</sup>, apenas 7 (12%) delas desenvolveram perdas auditivas moderadas ou de graus mais altos, enquanto o risco aumentou praticamente três vezes quando a dose cumulativa foi de 701-1300 mg/m<sup>2</sup> (P<0.005). A idade também teve um impacto significativo nas crianças menores de 5 anos, que se mostraram mais sensíveis para desenvolver perdas auditivas moderadas a severas (P=0.001).

No presente estudo, foram quantificadas todas as outras drogas potencialmente ototóxicas administradas durante o período de tratamento quimioterápico. Os dois grupos de pacientes, com e sem perda auditiva, apresentaram a mesma exposição a estas outras drogas; tal fato pode ser indicativo de que as drogas não tiveram efeito adicional na ototoxicidade causada pela cisplatina. Skinner *et al.* (22) publicaram um dos poucos estudos examinando a ototoxicidade aditiva causada por drogas não quimioterápicas de reconhecido risco de dano auditivo; os autores demonstraram que o número de dias de tratamento com outras drogas

potencialmente ototóxicas não influenciou na severidade da perda auditiva causada pela cisplatina.

Se considerarmos que a ototoxicidade causada pela cisplatina apresenta risco de prejuízo no desenvolvimento da fala em crianças pequenas, devido à dificuldade de reconhecimento das consoantes caracterizadas pelas frequências altas (19). Devemos questionar se os oncologistas pediátricos deveriam modificar as doses de cisplatina com a finalidade de evitar danos significativos na função auditiva? Esta pergunta foi feita recentemente em um editorial por Skinner (19). Sua resposta, com a qual estamos de acordo, foi que tal atitude não é justificável, pois pode acarretar o risco de diminuição da sobrevivência destes pacientes, já que é duvidosa a expectativa de que a redução da dose de cisplatina evitaria uma maior deteriorização da função auditiva.

O presente estudo fornece evidências do dano causado pela cisplatina em crianças em tratamento para o câncer e enfatiza a importância de monitorar a função auditiva, especialmente em crianças pequenas, que apresentam um risco maior de desenvolver perda auditiva com conseqüências importantes no desenvolvimento da linguagem oral e escrita.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaríamos de agradecer Dr Roderick Skinner pelas sugestões relevantes na elaboração deste artigo.

## REFERÊNCIAS

1. Korver KD, Rybak LP, Whitworth C, Campbell, KM. Round window application of D-methionine provides complete cisplatin otoprotection. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 683–89.
2. Li G, Frenz DA, Brahmlatt S, *et al.* Round window membrane delivery of l-methionine provides protection from cisplatin ototoxicity without compromising chemotherapeutic efficacy. *NeuroToxicology* 2001; 22: 163-176.
3. Sockalingam R, Freeman S, Cherny L, Sohmer H. Effect of high-dose cisplatin on auditory brainstem responses and otoacoustic emissions in laboratory animals. *Am J Otol.* 2000; 21: 521-27.
4. Stern JW, Bunin N. Prospective study of carboplatin-based chemotherapy for pediatric germ cell tumors. *Med Pediatr Oncol.* 2002, 39: 163-67.
5. O’Leary SJ, Klis SFL. Recovery of hearing following cisplatin ototoxicity in the guinea pig. *Anticancer Res.* 2002; 22: 1525-28.
6. Oh SH, Yu WS, Song BH, *et al.* Expression of heat shock protein 72 in rat cochlea with cisplatin-induced acute ototoxicity. *Acta Otolaryngol.* 2000;120: 146-150.
7. Stavroulaki P, Apostolopoulos N, Segas J, *et al.* Evoked otoacoustic emissions – an approach for monitoring cisplatin induced ototoxicity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001; 59: 47-57.
8. Simon T, Hero B, Dupuis W, *et al.* The incidence of hearing impairment after successful treatment of neuroblastoma. *Klin Pädiatr.* 2002; 214: 149-152.
9. Cevette MJ, Drew D, Webb TM, Marion MS. Cisplatin ototoxicity, increased DPOAE amplitudes, and magnesium deficiency. *J Am Acad Audiol.* 2000; 11: 323-29.
10. Sockalingam R, Charles B, Filippich L, Murdoch B. Cisplatin-induced ototoxicity and-pharmacokinetics: preliminary findings in a dog model. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002; 111: 745-50.
11. Martiñon RT, Midence AS, Collado MA, Martinez CS. Ototoxicidad del cisplatino en niños. *An ORL Mex.* 1994; 39(4): 199-202.
12. Martiñon RT, Bialik, PS, Corona MAC, *et al.* Distortion product otoacoustic emissions test is useful in children undergoin cisplatin treatment. *Arch Med Res.* 2003; 34: 205-208.
13. Güneri EA, Serbetçioglu B, Ikiz, AÖ, *et al.* TEOAE monitoring of cisplatin induced ototoxicity in guinea pigs: the protective effect of vitamin B treatment. *Auris Nasus Larynx.* 2001; 28: 9-14.
14. Sakamoto M, Kaga K, Kamio T. Extended high-frequency ototoxicity induced by the first administration of cisplatin. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122: 828-33.



15. Chida E, Fukuda S, Satoh N, *et al.* Optimal stimulus level conditions for measurements of distortion product otoacoustic emissions. *Auris Nasus Larynx*. 2001; 28: S19-S22.
16. Yantis PA. Avaliação dos limiares auditivos por via aérea. In: Katz J. Tratado de audiologia clínica. São Paulo: Manole: 1999. p. 97-108.
17. Lucertini M, Moleti A, Sisto R. On the detection of early cochlear damage by otoacoustic emission analysis. *J Acoust Soc Am*. 2002;111: 972-78.
18. Garcia AP, Iório MCM, Petrilli AS. Monitoramento da audição de pacientes expostos à cisplatina. *Rev Bras Otorinolaringol* . 2003; 69: 215-21.
19. Skinner R. Best practice in assessing ototoxicity in children with cancer. *Eur J Cancer*. 2004; 40: 2352-54.
20. Li Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. *Eur J Cancer*. 2004; 40: 2445-51.
21. Berg AL, Spizer JB, Garvin JH Jr. Ototoxic impact of cisplatin in pediatric oncology patients. *Laryngoscope*. 1999; 109: 1806-14
22. Skinner R, Pearson ADJ, Amineddine HA, *et al.* Ototoxicity of cisplatin in children and adolescents. *Br J Cancer*, 1990; 61: 927-931.

**Tabela I: Características dos pacientes estudados**

Sexo: masculino	12 (52%)
Cor:	
Branca	21 (91%)
Negra	2 (9%)
Idade (anos)	12,3 (10,4 – 16,1)
Diagnóstico:	
Osteossarcoma	14 (61%)
Tumor Células Germinativas	74 (17%)
Tumor Hepático	5 (22%)
Dose total de cisplatina, mediana	406 (317 – 575) mg/m <sup>2</sup>
Tempo de infusão da cisplatina, mediana	4 (3,5 – 12) horas
Tempo entre final do tratamento e avaliação auditiva	44 (28 – 92) meses

Dados apresentados por mediana (intervalo interquartil) ou frequência (percentagem).

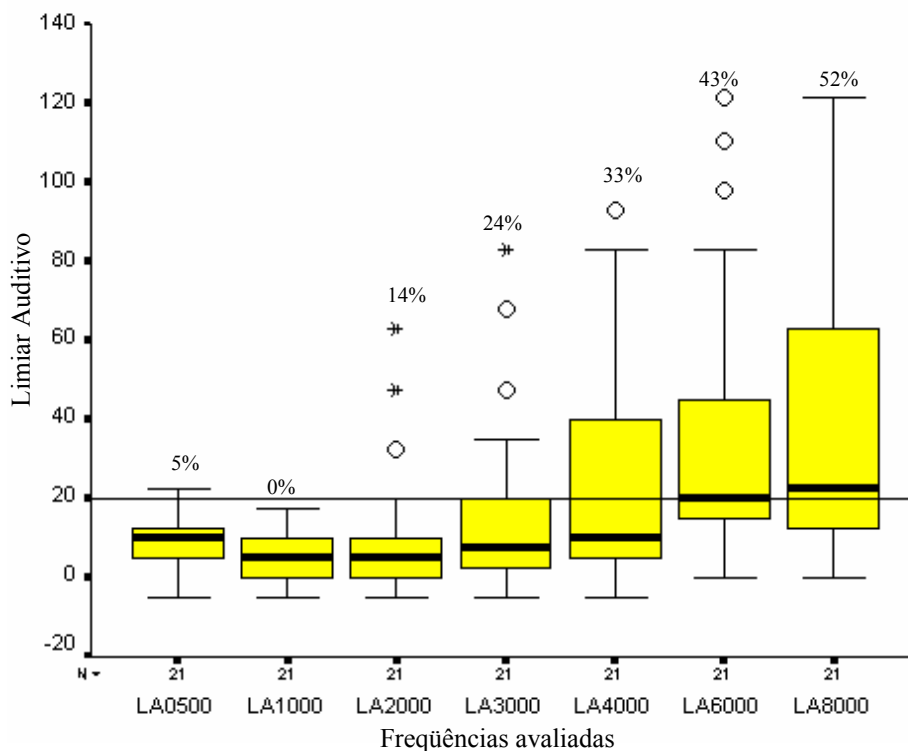
**Tabela II: Concordância entre resultados da audiometria e das DPEOA**

<b>Frequências</b>	<b><i>Kappa</i></b>	<b>P</b>
1000Hz	-	-
2000Hz	0,70	< 0,01
3000Hz	0,54	0,01
4000Hz	0,69	< 0,01
6000Hz	0,55	< 0,01
8000Hz	0,42	0,04

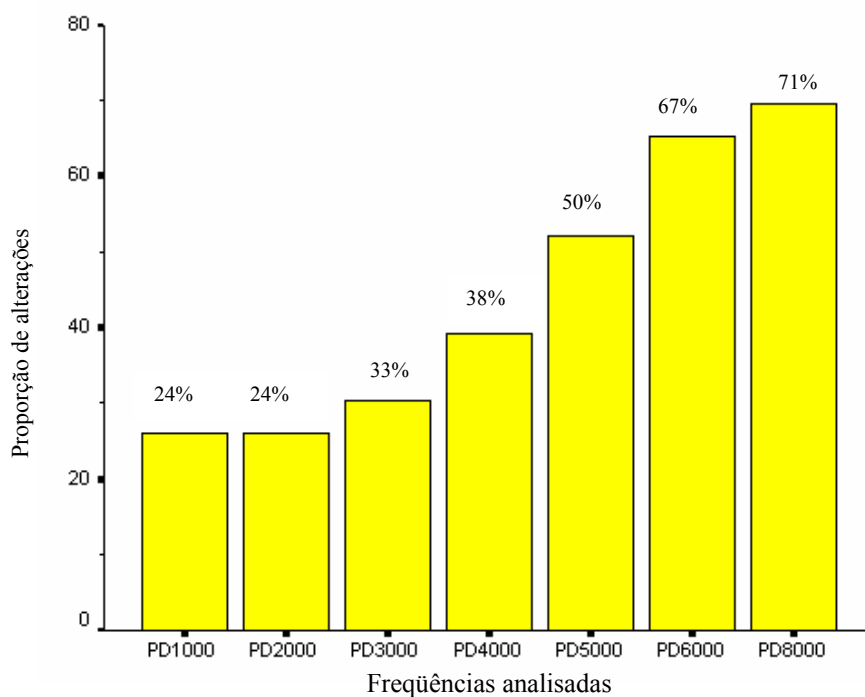
**Tabela III: Características dos pacientes com e sem perda auditiva na audiometria e nas DPEOA em 8KHz**

Características	Audiometria 8000Hz		P	DPEOA 8000Hz		P
	Presente n=11	Ausente =10		Presente n=16	Ausente =7	
Sexo masculino	5 (45%)	6 (60%)	0,67	8 (50%)	4 (57%)	0,99
Diagnóstico						
Osteossarcoma	8 (73%)	6 (60%)	0,44	9 (56%)	5 (71%)	0,77
Tumor Células Germinativas	1 (9%)	2 (30%)	0,44	3 (19%)	1 (15%)	0,77
Tumor Hepático	2 (18%)	1 (10%)	0,44	4 (25%)	1 (14%)	0,77
Número de outras drogas ototóxicas	5,3 ± 1,8	4,9 ± 2,0	0,66	4,9 ± 1,8	5,3 ± 2,1	0,64

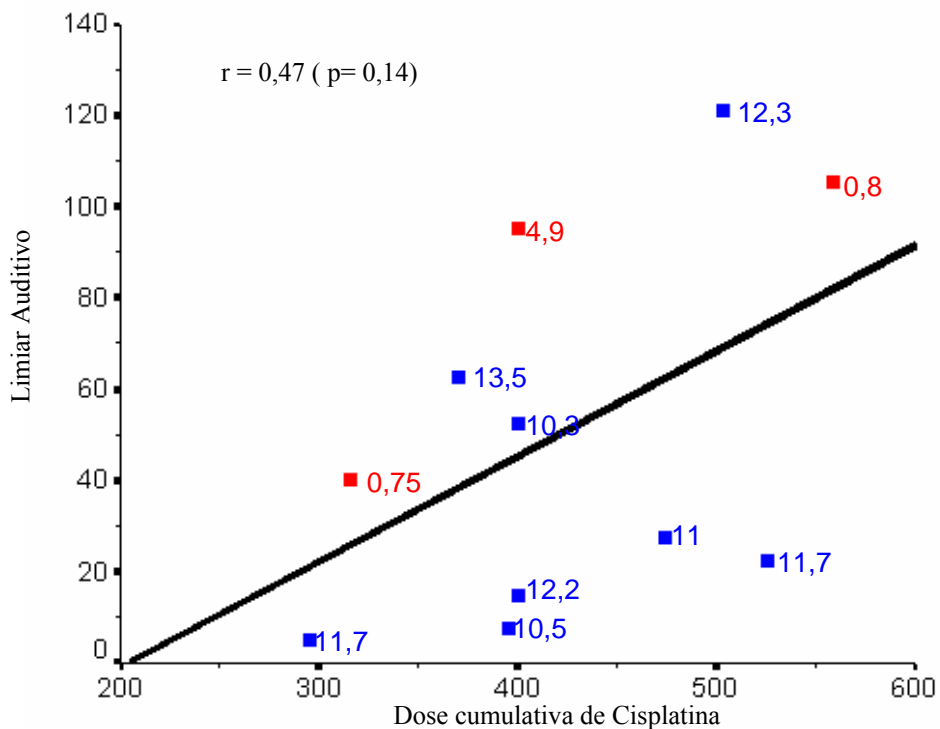
Dados apresentados por média e desvio padrão, mediana (mínimo e máximo) ou frequência (percentagem).



**Gráfico 1: Boxplot** descrevendo a mediana dos limiares auditivos obtidos na audiometria tonal nas frequências pesquisadas. O valor descrito em cada frequência corresponde ao percentual de alterações encontradas.



**Gráfico 2: Proporção de alterações encontradas nas DPEOA.** O valor descrito em cada frequência corresponde ao percentual de alterações encontradas.



**Gráfico 3:** Gráfico de dispersão de pontos representando associação entre a dose total de cisplatina e o grau de perda auditiva na frequência de 8KHz em pacientes menores de 14 anos. A idade em anos de cada paciente no início do tratamento está assinalada ao lado de cada ponto, os vermelhos equivalem aos pacientes mais jovens.

**7 PAPER: OTOTOXICITY FROM CISPLATIN THERAPY IN  
CHILDHOOD CANCER**

## OTOTOXICITY FROM CISPLATIN THERAPY IN CHILDHOOD CANCER

**Patrícia P Coradini<sup>3</sup>, Luciana C Fachini<sup>4</sup>, Simone G A Selistre MD<sup>1</sup>,**

**Letícia S Rosito MD<sup>2</sup>, Algemir L Brunetto MD, PhD<sup>1</sup>**

**Key words:** hearing loss, audiometry, otoacoustic emissions, children

### **Correspondence to:**

Algemir Lunardi Brunetto  
Hospital de Clínicas  
Ramiro Barcellos 2350, 3º leste  
Pediatric Oncology Unit  
Porto Alegre – RS – Brazil – 930035-903

**Phone / Fax:** +55-51-3330-8087

**E-mail:** [abrunetto@hepa.ufrgs.br](mailto:abrunetto@hepa.ufrgs.br)

---

<sup>3</sup> Pediatric Oncology Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

<sup>4</sup> Otorhinolaryngology Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

**ABSTRACT**

**Background:** Cisplatin has been associated with hearing damage. The site of toxicity is centered mainly in the outer hair cells within the cochlea. It is usually irreversible, bilateral and characterized by high-frequency sensorineural hearing loss. This study was carried out to identify impairment of hearing function in children and adolescents with cancer receiving cisplatin therapy.

**Procedure:** 23 survivors of childhood cancer treated with cisplatin at our Unit from 1991-2004 performed pure tone audiometry, transient otoacoustic emissions (TEOAE) and distortion product otoacoustic emissions (DPOAE).

**Results:** 61% of the patients had diagnosis of osteosarcoma, 17% germ cell tumor and 22% hepatic tumor. The median age was 12.3 years and the median total dose of cisplatin received was 406mg/m<sup>2</sup>. The hearing loss observed on audiometry was moderate to severe, bilateral and in the high frequencies range. TEOAE and DPOAE abnormalities were detected in 22% and in 71% of the patients, respectively. We found a high concordance between the findings of audiometry and DPOAE (P=0.01). There was no influence of gender, diagnosis and use of ototoxic drugs other than cisplatin on hearing loss. There was a trend for younger age and higher cumulative dose of cisplatin to be associated with greater severity of hearing damage.

**Conclusion:** Our study provides further evidence of hearing damage from cisplatin and highlights the importance of monitoring hearing function in children undergoing cisplatin therapy, particularly in young children who are at greater risk of developing hearing loss that may compromise their language development.



## **INTRODUCTION**

Cisplatin is widely used to treat a broad spectrum of childhood malignant tumors (1,2). However it has been associated with nephrotoxicity and ototoxicity (2-7). Although nephrotoxicity can be reduced with hydration therapy and diuretics, ototoxicity still represents a major limitation to the effective use of this agent in some patients (2,3). The site of toxicity is centered mainly in the outer hair cells within the cochlea, especially in the basal turn (2,6,8-11).

Ototoxicity of cisplatin is characterized by an irreversible, bilateral, high-frequency sensorineural hearing loss sometimes associated with a transient or permanent tinnitus (2,7,9,12-14). The degree of hearing impairment is dependent on the total dose administered, with the first loss occurring at higher frequencies. Young age, impaired renal function, exposure to other ototoxic drugs and individual susceptibility are additional risk factors (12). Considering that the incidence of ototoxicity after cisplatin is 50-80%, and that children appear to be at greater risk than adults (7,11,13) it is imperative to monitor their auditory function in children receiving cisplatin therapy.

Pure tone audiometry is usually recommended to identify hearing dysfunction. However, this is not feasible in children under 3 years of age because it is a behavioral method of evaluation (7), and therefore it may not be sufficiently precise to detect the early stages of hearing loss, especially at higher frequencies. Clinical studies demonstrated that transient evoked otoacoustic emissions or distortion product otoacoustic emissions can not only provide a quick and objective measure of the cochlear function, but also can identify hearing impairment earlier than the pure tone behavioral audiometry (1,3,7,9,10,12,15). Otoacoustic emissions monitoring allows the identification of dynamic changes in cochlear function before they become functionally significant (7,15). It is technically easy to perform,

rapid and non-invasive, and can be used to detect the cochlear damage; also it is an excellent follow-up method for patients undergoing ototoxic treatment (12).

The aim of this study was to identify impairment of hearing function in children and adolescents with cancer receiving cisplatin therapy, using both pure tone audiometry and evoked otoacoustic emissions.

## **METHODS**

Children and adolescents with histologically proven malignant hepatic tumor, osteosarcoma and germ cell tumors who had received combination therapy with cisplatin at our Pediatric Oncology Unit from 1991 to 2004 were eligible for this study. Informed consent was obtained from all patients and the study was approved by the Institutional Review Board.

We collected information on demographics, clinical characteristics, use and doses of any potentially ototoxic drugs including amikacin, amitriptyline, ampicillin, anphotericin B, atropine, carboplatin, cephalexin, clarithromycin, furosemide, gentamicin, ibuprofen, mannitol, metronidazole, naproxen, vancomycin and vinblastine. Twenty five patients were alive and were invited to perform imitanciometry, pure tone audiometry and otoacoustic emissions tests; two patients were excluded and did not perform the hearing tests: one due to the presence of middle ear disease and one refused to participate in the study. Two of the 23 evaluable patients were younger than 2 years of age and were not capable of undergoing audiometry assessment. Therefore, these patients performed only evoked otoacoustic emissions.

The twenty three patients carried out the hearing tests in a soundproof chamber. Initially was made de imitanciometry to verify de middle ear function, ater pure tone conventional audiometry was tested at frequencies of 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 and 8KHz; the

audiograms were recorded using a clinical audiometer AC-50, equipped with TDH39 headphone, according to the procedure described by Yantis (16). The examined ear was conventionally defined as normal if the threshold did not exceed 20dB (17).

Two types of evoked otoacoustic emissions were tested: transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) and distortion product otoacoustic emission (DPOAE).

TEOAE recording was obtained using the ILO 92 program, in the nonlinear acquisition mode, with stimulus intensity varying about  $80\pm 3$ dB (clicks). A TEOAE response was regarded as positive when all of the following criteria were met: 3 frequencies with magnitudes above 3dB of the noise floor, stability of 80% or higher and response reproducibility higher than 70% (7,13).

Immediately after the TEOAE recordings, DPOAE were also recorded in the same ear with the same equipment, without changing the probe position. They were elicited by use of two simultaneous pure tone at two different frequencies F1 and F2 in such a manner that  $F1/F2 = 1,22$ : the geometric mean produced by F1 and F2 gave the DPgram, with the response parameter of the relation  $2F1-F2$  in frequencies between 1 and 8KHz. The stimulus intensity was 65/55dB (F1= 65dB and F2= 55dB), because previous reports have demonstrated that F1 should be 10 or 15 dB higher than F2 to allow better identification of hearing impairment (15). We considered DPOAE as normal when the magnitude of the emissions were above 0dB on DPgram and response in each frequency above 6dB of the noise floor.

The hearing thresholds on audiometry were measured in both ears separately. As the findings were very similar they were expressed as the mean of right and left ears (18). As for audiometry the otoacoustic emissions were measured independently in each ear; we considered the patient to have altered cochlear function regardless of whether unilateral or bilateral abnormalities.

## **STATISTICAL ANALYSIS**

Continuous variables are presented as mean and standard deviation except for non-parametric data where median and interquartile range or minimum and maximum is indicated. Categorical data are presented as frequencies and percentages.

The concordance between the pure tone audiometry and distortion product otoacoustic emission were evaluated via kappa coefficient.

The relationship between the cumulative dose of cisplatin and hearing threshold was evaluated by Pearson product-moment correlation coefficient with its respective significance.

Comparisons involving quantitative variables were carried out using the Student t test for normally distributed data or Mann-Whitney test for non-parametric variables. For categorical data, comparisons were performed using Chi-square or Fisher Exact test. The significance level was set at  $p = 0.05$ . Data were analyzed using SPSS v.12.0.

## **RESULTS**

This report represent the analysis of all the 23 patients treated with cisplatin from 1991 to 2004, who were alive and disease-free, had consented to the study and were evaluable. All of them performed audiometry and evoked otoacoustic emissions, except for the two patients younger than two years old, who just performed evoked otoacoustic emissions.

A summary of clinical characteristics of the 23 patients is shown on Table I. Most of the patients were white, 52% were males, 61% had diagnosis of osteosarcoma, 17% germ cell tumor and 22% hepatic tumor. The median age was 12.3 years (10.4 – 16.1). The median time between the end of treatment and the hearing evaluation made in this study was 44 months (28 – 92). The median total dose of cisplatin received was  $406\text{mg/m}^2$  (317 – 575) and the

median time of cisplatin infusion was 4 hours (3.5–12 hours).

### **Audiometry**

The hearing thresholds are shown in Figure 1 from all frequencies studied; 52% of patients had from moderate to severe hearing loss bilateral and in the high frequency range (4-8 kHz); the higher the frequency range tested the greater the hearing loss observed.

### **Otoacoustic emissions**

TEOAE and DPOAE abnormalities were detected in 5 (22%) and in 16 (71%) of the patients, respectively. Cochlear damage was higher on high frequencies (Figure 2).

There was a high concordance between the findings of audiometry and DPEOA (Table II).

There was no significant influence of gender, diagnosis and use of other ototoxic drugs than cisplatin on hearing loss (Table III).

There was a trend for younger age at treatment and higher cumulative dose of cisplatin to be associated with greater severity of hearing loss (Figure 3)

## **DISCUSSION**

Pediatric cancer survival rates are increasing as a result of more effective treatments. Cisplatin has been extensively used to treat several types of cancer; the two commonly reported toxicities of this agent are renal and hearing impairment. Although nephrotoxicity can be reduced by hydration therapy, ototoxicity still poses a limitation of effective cisplatin therapy.

The impact of hearing loss on the surviving child's education, social integration and personality development must be addressed. Primary prevention and early detection of hearing loss are important for providing management options.

Cisplatin-induced ototoxicity is usually characterized by bilateral and symmetrical sensorineural hearing loss first affecting higher frequencies ( $\geq 6000\text{Hz}$ ); the lower frequency sounds which are important for speech discrimination tend to become involved progressively with higher cumulative doses (19). Ototoxicity is non-reversible, appears soon after cisplatin administration, and worsens following repeated doses of the drug (20).

The present study shows the characteristic symmetrical sensorineural high frequency hearing loss in at least 52% of patients treated with cisplatin when evaluation is made by pure tone audiometry. This percentage increases to up 71% when the hearing function is evaluated by DPOAE.

Most of the present knowledge of the site and mechanism of hearing damage have developed from laboratory animals using dogs, chinchillas and guinea pigs (1-3,5,6,10,13). A few investigators have reported the auditory status of adult patients treated with cisplatin (9,14,17). There are relatively few studies examining cisplatin-induced ototoxicity in children. The majority of the studies published are limited in their sample size, have collected data retrospectively or have used pure tone audiometry which is not reliable to assess hearing loss in very young patients (19).

Martiñon *et al* studied children from 4 to 18 years of age treated with cisplatin dose higher than 150mg and demonstrated that 47,2% and 57,6% of the patients had hearing loss on audiometries at frequencies of 4000Hz and 8000Hz, respectively (11). Simon *et al* (8) reviewed the records of 1170 children from two German neuroblastoma study cohorts and found that 12.5% of them had persisting hearing impairments; although they offered no detailed data on the methods used to assess hearing loss. In a more recent study Li *et al*

reviewed the records of audiometry findings of 153 patients who participated in the Children's Oncology Group trials with the earliest record dated back to 1988; they found that 47% of patients have hearing loss in high frequencies (20). This study was limited, however, by the fact that 50% of their patients were younger than 5 years of age (an age group in whom lack of cooperation for an adequate audiometry recording is commonly present), and by the multicentre nature of their study with data collected by a variety of professionals using different equipments.

Considering that evoked otoacoustic emissions are regarded as a more sensitive technique for early detection of hearing loss and do not require full cooperation from the patient, some investigators have used this methodology to identify cisplatin-induced hearing impairment in pediatric patients. A prospective study by Stavroulaki *et al* (7) carried out TEOAE, DPOAE and audiometry after the first cycle of 50 mg/m<sup>2</sup> dose of cisplatin chemotherapy in 12 children and found a significant high frequency hearing loss in 50% of the patients, which was more marked on DPOAE. Berg *et al* (21) reported hearing loss in 9 of 28 children undergoing protocol based cisplatin therapy; they used TEOAE only for the youngest patients who could not perform audiometry and for those too ill to be tested behaviorally. Martiñon *et al* (12) compared the validity of DPOAE with audiometry to assess hearing loss in 26 children aged between 2 and 15 years under treatment with cisplatin and concluded that evoked otoacoustic emissions can be employed as a useful test for monitoring patients under cisplatin treatment or any other ototoxic drug. This methodology does not need active patient participation and can be performed rapidly (11,12). DPOAE seems to be more sensitive than TEOAE for determining minor cochlear dysfunction, due to different propagation mechanisms within the cochlea. DPOAE also has an extensive dynamic range for detecting hearing loss over a broader frequency range and provides a more sensitive frequency-specific response (7).

Although in the present study the influence of age and cumulative dose of cisplatin on the severity of hearing impairment did not reach statistical significance the trend was apparent. The only two studies that have examined the influence of these two variables on the extent of hearing loss have found controversial results. Berg *et al* (21) described hearing changes in 9 of 28 children which were not dependent on individual or cumulative doses of cisplatin. In contrast Li *et al* (20), in an elegant study, found that higher cumulative doses of cisplatin were associated with an increased risk of hearing loss; among the 29 children who received 100-300 mg/m<sup>2</sup> only 7 (12%) developed moderate or worse losses; the risk increased almost three fold at cumulative doses of 701-1300 mg/m<sup>2</sup> (P<0.005); age also had a significant impact as those younger than 5 years were more likely to develop moderate to severe hearing losses (P=0.001).

In our study we recorded data of all drugs used that could potentially add to the ototoxicity observed in our patients. Both groups of patients, with and without hearing impairment, had similar exposure to other potentially ototoxic drugs. This may be indicative of no additive ototoxicity of these drugs. Few of the studies published so far on ototoxicity from chemotherapy have addressed this issue adequately; one study from Skinner *et al* (22) showed that the numbers of days of treatment with other potentially ototoxic drugs did not influence the occurrence of severity of hearing loss.

The most important clinical outcomes of ototoxicity is the risk of delayed speech development in infants and younger children due to impaired recognition of higher frequency consonant sounds (19). Should pediatric oncologists modify cisplatin schedule when ototoxicity develops to reduce the risk of more severe hearing loss? This question has recently been addressed in an editorial article by Skinner (19) and we agree with his conclusion that this strategy is not justifiable as it may carry an unacceptable risk of reducing survival rates in the unproven hope of improving auditory outcome.



Our data provide further evidence on hearing damage due to cisplatin treatment in children and highlights the importance of monitoring hearing function especially in young children who are at greater risk of developing hearing loss with consequent compromise of their language development.

#### **ACKNOWLEDGMENT**

We thank Dr Roderick Skinner for relevant suggestions and scientific editing.

**REFERÊNCIAS**

1. Korver KD, Rybak LP, Whitworth C, Campbell, KM. Round window application of D-methionine provides complete cisplatin otoprotection. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 683-89.
2. Li G, Frenz DA, Brahmblatt S, *et al.* Round window membrane delivery of l-methionine provides protection from cisplatin ototoxicity without compromising chemotherapeutic efficacy. *NeuroToxicology* 2001; 22: 163-176.
3. Sockalingam R, Freeman S, Cherny L, Sohmer H. Effect of high-dose cisplatin on auditory brainstem responses and otoacoustic emissions in laboratory animals. *Am J Otol.* 2000; 21: 521-27.
4. Stern JW, Bunin N. Prospective study of carboplatin-based chemotherapy for pediatric germ cell tumors. *Med Pediatr Oncol.* 2002, 39: 163-67.
5. O’Leary SJ, Klis SFL. Recovery of hearing following cisplatin ototoxicity in the guinea pig. *Anticancer Res.* 2002; 22: 1525-28.
6. Oh SH, Yu WS, Song BH, *et al.* Expression of heat shock protein 72 in rat cochlea with cisplatin-induced acute ototoxicity. *Acta Otolaryngol.* 2000;120: 146-150.
7. Stavroulaki P, Apostolopoulos N, Segas J, *et al.* Evoked otoacoustic emissions – an approach for monitoring cisplatin induced ototoxicity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001; 59: 47-57.
8. Simon T, Hero B, Dupuis W, *et al.* The incidence of hearing impairment after successful treatment of neuroblastoma. *Klin Pädiatr.* 2002; 214: 149-152.
9. Cevette MJ, Drew D, Webb TM, Marion MS. Cisplatin ototoxicity, increased DPOAE amplitudes, and magnesium deficiency. *J Am Acad Audiol.* 2000; 11: 323-29.
10. Sockalingam R, Charles B, Filippich L, Murdoch B. Cisplatin-induced ototoxicity and-pharmacokinetics: preliminary findings in a dog model. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002; 111: 745-50.
11. Martiñon RT, Midence AS, Collado MA, Martinez CS. Ototoxicidad del cisplatino en niños. *An ORL Mex.* 1994; 39(4): 199-202.
12. Martiñon RT, Bialik, PS, Corona MAC, *et al.* Distortion product otoacoustic emissions test is useful in children undergoin cisplatin treatment. *Arch Med Res.* 2003; 34: 205-208.
13. Güneri EA, Serbetçioglu B, Ikiz, AÖ, *et al.* TEOAE monitoring of cisplatin induced ototoxicity in guinea pigs: the protective effect of vitamin B treatment. *Auris Nasus Larynx.* 2001; 28: 9-14.

14. Sakamoto M, Kaga K, Kamio T. Extended high-frequency ototoxicity induced by the first administration of cisplatin. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122: 828-33.
15. Chida E, Fukuda S, Satoh N, *et al.* Optimal stimulus level conditions for measurements of distortion product otoacoustic emissions. *Auris Nasus Larynx.* 2001; 28: S19-S22.
16. Yantis PA. Avaliação dos limiares auditivos por via aérea. In: Katz J. *Tratado de audiologia clínica.* São Paulo: Manole: 1999. p. 97-108.
17. Lucertini M, Moleti A, Sisto R. On the detection of early cochlear damage by otoacoustic emission analysis. *J Acoust Soc Am.* 2002;111: 972-78.
18. Garcia AP, Iório MCM, Petrilli AS. Monitoramento da audição de pacientes expostos à cisplatina. *Rev Bras Otorinolaringol .* 2003; 69: 215-21.
19. Skinner R. Best practice in assessing ototoxicity in children with cancer. *Eur J Cancer.* 2004; 40: 2352-54.
20. Li Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. *Eur J Cancer.* 2004; 40: 2445-51.
21. Berg AL, Spizer JB, Garvin JH Jr. Ototoxic impact of cisplatin in pediatric oncology patients. *Laryngoscope.* 1999; 109: 1806-14
22. Skinner R, Pearson ADJ, Amineddine HA, *et al.* Ototoxicity of cisplatin in children and adolescents. *Br J Cancer,* 1990; 61: 927-931.

Table I: Baseline characteristics of the 23 patients

Gender : males	12 (52%)
Race :	
Whites,	21 (91%)
Black,	2 ( 9%)
Age (years):	12,3 (10,4 – 16,1)
Diagnosis	
Osteosarcoma	14 (61%)
Germ cell tumour	4 (17%)
Hepatic tumour	5 (22%)
Total dose of cisplatin, median	406 (317–575)mg/m <sup>2</sup>
Time of cisplatin infusion, median	4 (3,5 – 12)hours
Time between end of treatment and hearing evaluation	44 (28 – 92)months

Data are presented as median (interquatile range) or frequency (percentage).

Table II: Concordance between the results of pure tone audiometry and DPEOA

Frequencies	Kappa	P
1000Hz	-	-
2000Hz	0,70	< 0,01
3000Hz	0,54	0,01
4000Hz	0,69	< 0,01
6000Hz	0,55	< 0,01
8000Hz	0,42	0,04

Table III: Characteristics of the patients with and without hearing loss on Audiometry and DPOAE at 8000Hz.

Characteristic	Hearing loss (Audiometry)		P	Hearing loss (DPOAE)		P
	Present n=11	Absent n=10		Present n=16	Absent n=7	
Male gender	5 (45%)	6 (60%)	0.67	8 (50%)	4 (57%)	0,99
Diagnosis						
Osteosarcoma	8 (73%)	6 (60%)	0.44	9 (56%)	5 (71%)	0.77
Germ cell tumour	1 (9%)	2 (30%)	0.44	3 (19%)	1 (15%)	0.77
Hepatic tumour	2 (18%)	1 (10%)	0.44	4 (25%)	1 (14%)	0.77
Number of other ototoxic drugs	5.3 ± 1.8	4.9 ± 2.0	0.66	4.9 ± 1.8	5.3 ± 2.1	0.64

Data are presented as mean and standard deviation or frequency (percentage).

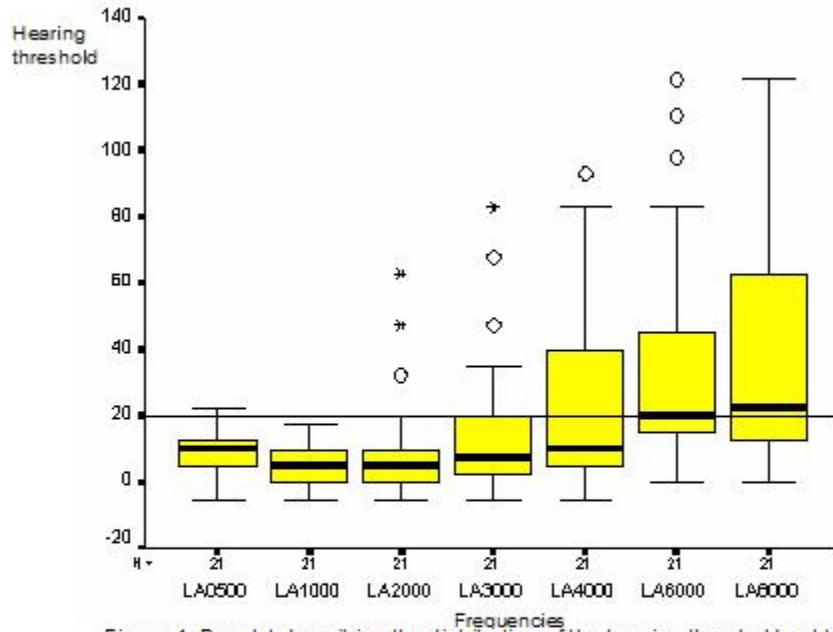


Figure 1: Boxplot describing the distribution of the hearing thresholds obtained on the audiometry, and the percentage of patients with hearing loss for each frequency.

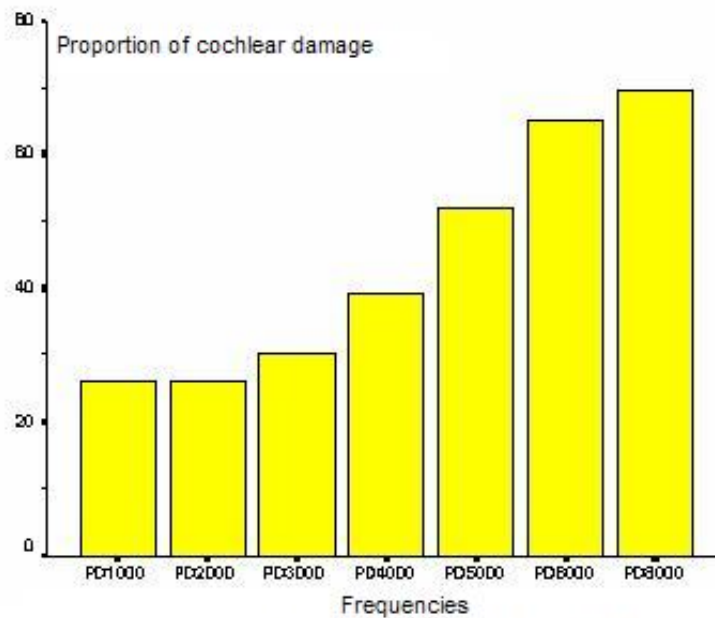


Figure 2: Proportion of hearing damage on the DPOAE

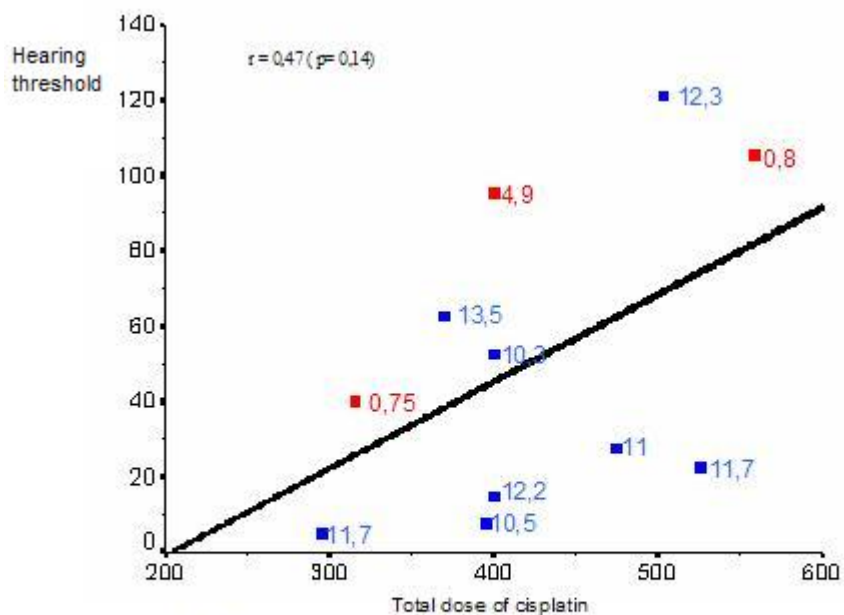


Figure 3: Scatterplot presenting the relationship of cumulative dose of cisplatin and hearing loss measured by the hearing threshold at 8000Hz, among children less than 14 years old. The age in years is written beside each plot.

## **ANEXO**



---

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido****PERFIL DA OTOTOXICIDADE DECORRENTE DA ADMINISTRAÇÃO DE  
CISPLATINA EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRATAMENTO  
ANTINEOPLÁSICO**

Prezado paciente/responsável,

Você está sendo convidado a participar de um estudo que tem a finalidade de verificar a incidência de perda auditiva provocada pela administração da cisplatina nas crianças e adolescentes que finalizaram o tratamento para o câncer, estabelecendo uma relação entre a dose da droga recebida com o grau da perda da audição, sexo, idade e melhora da mesma.

A vantagem deste estudo ao verificar o perfil da perda auditiva em crianças e adolescentes que foram submetidos a tratamento quimioterápico com a medicação cisplatina, é a possibilidade de controlar a audição e desenvolver ou adotar métodos que minimizem a perda auditiva.

Caso você concorde em participar do estudo, convidamos para colaborar com a pesquisa realizando alguns exames auditivos denominados de imitanciometria, audiometria tonal liminar, otoemissões acústicas evocadas e um exame clínico otorrinolaringológico.

Estes procedimentos não trazem desconforto nem risco algum à saúde. Na imitanciometria o paciente perceberá uma variação de pressão dentro da orelha e escutará alguns sinais onde não necessitará responder a eles, na audiometria tonal liminar o paciente ouvirá alguns sinais e deverá indicar de alguma forma que está escutando, e nas emissões otoacústicas evocadas o paciente escutará alguns ruídos, não necessitará responder a eles e deverá permanecer imóvel para que o aparelho conclua o exame.

Serão fornecidas respostas a quaisquer dúvidas acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados à pesquisa. Os participantes terão liberdade para retirar seus consentimentos, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo sem qualquer prejuízo ao seu tratamento e/ou acompanhamento médico. Os participantes também não serão identificados sob qualquer pretexto, sendo garantido o anonimato de qualquer informação em relação à sua privacidade.

