



ARTIGO ORIGINAL

Audiological profile of patients treated for childhood cancer^{☆,☆☆}

Patricia Helena Pecora Liberman^{a,*}, Maria Valéria Schmidt Goffi-Gomez^a,
Christiane Schultz^a, Paulo Eduardo Novaes^b, Luiz Fernando Lopes^c

^a Núcleo de Audiologia do A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Vitoria, Santos, SP, Brasil

^c Hospital de Câncer de Barretos, Departamento de Pediatria, Barretos, SP, Brasil

Recebido em 15 de junho de 2015; aceito em 9 de novembro de 2015

KEYWORDS

Radiotherapy;
Ototoxicity;
Chemotherapy;
Cisplatin;
Hearing loss;
Hearing

Abstract

Objective: To characterize the hearing loss after cancer treatment, according to the type of treatment, with identification of predictive factors.

Methods: Two hundred patients who had cancer in childhood were prospectively evaluated. The mean age at diagnosis was 6 years, and at the audiometric assessment, 21 years. The treatment of the participants included chemotherapy without using platinum derivatives or head and neck radiotherapy in 51 patients; chemotherapy using cisplatin without radiotherapy in 64 patients; head and neck radiotherapy without cisplatin in 75 patients; and a combined treatment of head and neck radiotherapy and chemotherapy with cisplatin in ten patients. Patients underwent audiological assessment, including pure tone audiometry, speech audiometry, and immitancemetry.

Results: The treatment involving chemotherapy with cisplatin caused 41.9% and 47.3% hearing loss in the right and left ear, respectively, with a 11.7-fold higher risk of hearing loss in the right ear and 17.6-fold higher in the left ear *versus* patients not treated with cisplatin ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). Children whose cancer diagnosis occurred after the age of 6 have shown an increased risk of hearing loss *vs.* children whose diagnosis occurred under 6 years of age ($p = 0.02$).

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.11.021>

[☆] Como citar este artigo: Liberman PH, Goffi-Gomez MV, Schultz C, Novaes PE, Lopes LF. Audiological profile of patients treated for childhood cancer. Braz J Otorhinolaryngol. 2016;82:623-9.

^{☆☆} Estudo realizado no A.C. Camargo Cancer Center.

* Autor para correspondência.

E-mail: phpliberman@accamargo.org.br (P.H.Liberman).

PALAVRAS-CHAVE

Radioterapia;
Ototoxicidade;
Quimioterapia;
Cisplatina;
CDDP;
Perda auditiva;
Audição

Conclusion: The auditory feature found after the cancer treatment was a symmetrical bilateral sensorineural hearing loss. Chemotherapy with cisplatin proved to be a risk factor, while head and neck radiotherapy was not critical for the occurrence of hearing loss.

© 2016 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Perfil audiológico de pacientes tratados de câncer na infância**Resumo**

Objetivo: Caracterizar as alterações auditivas após o tratamento do câncer, segundo o tipo de tratamento identificando os fatores preditivos.

Método: Foram avaliados prospectivamente duzentos pacientes que tiveram câncer na infância. A idade média ao diagnóstico foi de 6 anos e à avaliação audiométrica de 21 anos de idade. O tratamento incluiu quimioterapia sem uso de derivados de platina ou radioterapia em cabeça e pescoço em 51 pacientes; quimioterapia com uso de cisplatina sem radioterapia em 64 pacientes; radioterapia em cabeça e pescoço sem cisplatina em 75 pacientes; e 10 pacientes receberam o tratamento combinado de radioterapia em cabeça e pescoço e quimioterapia com cisplatina. Os pacientes foram submetidos à avaliação audiológica incluindo audiometria tonal, audiometria vocal e imitanciometria.

Resultados: O tratamento envolvendo quimioterapia com cisplatina levou a 41,9% e 47,3% de perda auditiva na orelha direita e esquerda, respectivamente, apresentando risco 11,7 vezes maior de desenvolver perda auditiva na orelha direita e 17,6 vezes na orelha esquerda do que aqueles que não receberam cisplatina ($p < 0,001$ e $p < 0,001$; respectivamente). Crianças cujo diagnóstico do câncer ocorreu após os 6 anos de idade mostraram maior risco de apresentar perda auditiva do que crianças menores do que 6 anos de idade ($p = 0,02$).

Conclusão: A característica audiológica encontrada após tratamento oncológico foi perda auditiva sensorineural bilateral simétrica. A quimioterapia com cisplatina mostrou ser fator de risco, enquanto a radioterapia em cabeça e pescoço não foi determinante para aquisição da perda auditiva.

© 2016 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença CC BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Nas duas últimas décadas, a mortalidade do câncer da infância tem diminuído significativamente, porém, ainda representam a segunda causa de morte no Brasil.¹ Atualmente, com os avanços no diagnóstico, melhora dos tratamentos e suporte clínico apropriado é possível um aumento na taxa de cura das neoplasias malignas na infância.² Com o crescimento da taxa de sobreviventes, esses indivíduos são acompanhados por vários anos. Sendo assim, é possível observar o impacto dos efeitos tardios relacionados ao tratamento, na qualidade de vida destes adultos jovens.

As diferentes modalidades de tratamento (cirurgia, radioterapia e quimioterapia) e a combinação entre elas contribuem para melhorar os resultados, tanto no controle da doença como na melhora das taxas de sobrevida.³

Dentre as drogas ototóxicas, a cisplatina é um antineoplásico com atividade antitumoral comprovada, mas que pode apresentar como efeito colateral a ototoxicidade, sendo descrita como a dosagem de risco 400 mg/m.^{2,4,5}

A radioterapia em cabeça e pescoço concomitante ao uso de CDDP aumenta a probabilidade de perda auditiva severa.^{6,7} Contudo, quando utilizada isolada e em doses inferiores

de 50 a 60 Gy, os pacientes não apresentam perda auditiva clinicamente significante.^{8,9}

A ototoxicidade é o efeito conhecido pela lesão do órgão periférico da audição, sendo caracterizada quando da ocorrência de perda auditiva neurosensorial descendente bilateral e irreversível.^{10,11} A incidência de perda auditiva é bastante variada, devido ao modo da administração da droga, localização do tumor, função renal, idade do paciente, medicamentos associados, irradiação prévia, preexistência de perda auditiva, dose cumulativa, dose total do tratamento ou susceptibilidade individual.^{12,13}

O presente trabalho foi realizado com objetivo de caracterizar o perfil audiológico dos pacientes que tiveram câncer na infância, estando fora de tratamento oncológico há pelo menos oito anos, relacionar as alterações auditivas encontradas segundo o tipo de tratamento e idade, e identificar fatores preditivos de perda auditiva.

Método

No período de 2000 a 2004, foram avaliados prospectivamente pacientes que tiveram câncer na infância, tratados no

período de 1961-1996, e que encontravam-se fora de tratamento oncológico, no mínimo, há oito anos, em acompanhamento no grupo de estudos pediátricos sobre os efeitos tardios do tratamento oncológico. Foram excluídos pacientes que apresentavam passado otológico ou que tinham história de cirurgia que envolvesse o sistema auditivo. O estudo foi aprovado pela comissão de ética em pesquisa da instituição sob protocolo 549/03. Os pacientes elegíveis, ou seus responsáveis legais, foram consultados sobre a possibilidade de participar, e foram convidados a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os pacientes foram submetidos a anamnese no ambulatório de Pediatria com o objetivo de investigar a presença de queixa auditiva e encaminhados para avaliação auditiva no serviço de Audiologia, independentemente da existência ou não da queixa. A meatoscopia foi realizada antes do exame e, caso o paciente apresentasse cerumem ou qualquer suspeita e/ou obstrução que impedisse a realização do teste, era encaminhado para o otorrinolaringologista antes da avaliação.

Para avaliação da audição foram usados testes de quantificação da audição (audiometria tonal limiar e audiometria vocal) e testes de avaliação do sistema tímpano-ossicular (imitanciometria). Para tanto foram usados audiômetro Madson Orbiter 922 e imitanciômetro Madson Zodiac 901.

A dose de CDDP recebida pelos pacientes foi calculada e ajustada para superfície corpórea de 1 m², pelo oncologista pediátrico. As fichas dos pacientes que realizaram radioterapia em região de cabeça e pescoço foram analisadas segundo o lado em que foi realizada a radioterapia e inclusão do sistema auditivo no campo de radiação. A dose total e a dose estimada de radiação que atingia o sistema auditivo foram calculadas por orelha, por um radioterapeuta e com base na ficha de planejamento. A variável radioterapia que atingiu o sistema auditivo foi categorizada em: sem Rxt, Rxt ≤ 4000 cGy e Rxt > 4000 cGy.^{9,14}

Os pacientes foram estudados de acordo com o tipo de tratamento realizado, baseado no uso de quimioterapia com cisplatina (CDDP) ou radioterapia na região de cabeça e pescoço.

O critério de perda auditiva utilizado foi baseado no *Bureau International d'Audio Phonologie* - BIAP,¹⁵ que considera perda auditiva os limiares tonais maiores que 20 dB nas frequências de 0,5 a 4 kHz.

Análise estatística

Para identificação dos fatores preditivos de perda auditiva foi criada uma variável dicotômica (sim/não), sendo considerada perda auditiva somente alterações nas frequências de 0,25 a 4 kHz. A perda auditiva em 6 e 8 kHz não foi incluída na análise estatística, devido ao pequeno prejuízo que essas perdas causam na vida diária destes indivíduos.^{16,17}

A variável idade ao diagnóstico foi categorizada em ≤ 6 anos e > 6 anos, baseada na mediana dos valores encontrados.

Foram calculadas as medidas de tendência central e dispersão para as variáveis quantitativas, assim como frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas. Para verificar a associação entre as variáveis independentes e a perda auditiva, foi empregado o teste de associação do Qui-quadrado ou teste exato de Fisher (quando pelo menos uma das frequências esperadas foi menor do que 5). Para identificar os fatores de risco independentes para a ocorrência de perda auditiva, foi utilizada a regressão logística, com cálculo das

odds ratios brutas e ajustadas e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Para todos os testes estatísticos, foi estabelecido um erro $\alpha = 5\%$, isto é, os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

Resultados

A amostra selecionada contou com 200 pacientes tratados por câncer na infância, que se encontravam fora de tratamento na época do estudo. A tabela 1 mostra a distribuição segundo a neoplasia primária e o tipo de tratamento empregado. Nesta casuística, 51 não realizaram radioterapia em região de cabeça e pescoço e nem usaram CDDP; 64 receberam quimioterapia com CDDP e não realizaram radioterapia em região de cabeça e pescoço; 75 foram submetidos a tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço sem quimioterapia com CDDP; e 10 pacientes submetidos a radioterapia em região de cabeça e pescoço e quimioterapia com CDDP. As crianças tratadas por radioterapia (Rxt) sem cisplatina (CDDP) tinham diagnóstico, em sua maioria, de leucemia ou de retinoblastoma, e foram tratadas com radiação de megavoltagem. Nos pacientes que receberam CDDP+Rxt, a dosagem total de radioterapia foi maior (4214,0 ± 678,9 cGy) do que nos pacientes que receberam somente Rxt (2996,8 ± 1427,8 cGy) (tabela 2).

A tabela 3 revela que 104 (52%) pacientes da amostra eram do sexo masculino e 96 (48%) do sexo feminino.

Caracterização da perda auditiva

Os pacientes que receberam CDDP e CDDP+Rxt apresentaram perda auditiva neurossensorial bilateral simétrica nas frequências de 4, 6 e 8 kHz, e não foi observada perda auditiva nos pacientes oncológicos que não receberam tratamento de risco para a audição ou Rxt em cabeça e pescoço como tratamento isolado (fig. 1).

Identificação dos fatores preditivos de perda auditiva

Observamos diferença estatisticamente significativa ao comparar os três grupos sem Rxt, e com Rxt até 4.000 ou acima de 4.000 cGy, tanto para o lado direito ($p = 0,025$), quanto para o lado esquerdo ($p = 0,020$). Entretanto, não podemos afirmar que o fator Rxt tenha influenciado na perda auditiva, porque ao comparar a porcentagem de perda no grupo que não recebeu Rxt e o grupo que recebeu mais que 4000 cGy, estes valores são semelhantes, levando a crer que a significância estatística se deve à baixa porcentagem de perda no grupo que recebeu menos de 4.000 cGy, diferindo assim dos dois outros grupos, conforme observado na tabela 3.

Análise múltipla dos fatores preditivos de perda auditiva

Na análise múltipla, considerando os pacientes que não usaram CDDP como controles, o uso de CDDP e a idade ao diagnóstico foram fatores preditivos de perda auditiva.

Tabela 1 Distribuição dos pacientes de acordo com o tipo de neoplasia primária ao diagnóstico e tipo de tratamento (GEPETTO 2000-2004)

Neoplasia maligna	Sem Rxt sem CDDP n (%)	CDDP n (%)	Rxt n (%)	Rxt+CDDP n (%)	Total n (%)
Tumores ósseos	8 (15,7)	39 (60,9)	1 (1,3)	0 (0,0)	48 (24,0)
Leucemias	1 (2,0)	0 (0,0)	43 (57,3)	0 (0,0)	44 (22,0)
Linfomas (LNH,LH)	14 (27,5)	0 (0,0)	10 (13,3)	0 (0,0)	24 (12,0)
Retinoblastoma	8 (15,7)	1 (1,6)	10 (13,3)	5 (50,0)	24 (12,0)
Tumor de células germinativas	2 (3,9)	12 (18,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (7,0)
Tumores renais	12 (23,5)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (6,5)
Sarcomas de partes moles	3 (5,8)	3 (4,6)	3 (4,0)	2 (20,0)	11 (5,5)
Tumor do SNC	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (5,3)	2 (20,0)	6 (3,0)
Tumor SNS (neuroblastoma)	1 (2,0)	4 (6,3)	0 (0,0)	1 (10,0)	6 (3,0)
Não especificados	0 (0,0)	1 (1,6)	4 (5,3)	0 (0,0)	5 (2,5)
Carcinomas	2 (3,9)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,5)
Tumores hepáticos	0 (0,0)	2 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
TOTAL	51 (100)	64 (100)	75 (100)	10 (100)	200 (100)

SNC, sistema nervoso central; SNS, sistema nervoso simpático; CDDP, cisplatina; Rxt, radioterapia; LNH, linfoma não Hodgkin; LH, linfoma de Hodgkin.

Tabela 2 Médias e desvios padrão da dosagem de radioterapia (Rxt) e cisplatina (CDDP) utilizadas segundo o tipo de tratamento para as orelhas direita (OD) e esquerda (OE) (GEPETTO 2000-2004)

Tipo de tratamento	n	Dose total Rxt (cGy)	Dose Rxt OD (cGy)	Dose Rxt OE (cGy)	Dose CDDP (mg/m ²)
Sem Rxt e sem CDDP	51	-	-	-	-
CDDP	64	-	-	-	647,4 ± 326,5
Rxt	75	2996,8 ± 1427,8	1894,8 ± 1544,3	1821,5 ± 1540,8	-
Rxt+CDDP	10	4214,0 ± 678,9	2292,0 ± 1744,2	1524,0 ± 1692,7	668,1 ± 260,7

Tabela 3 Distribuição de pacientes que atingiram o critério de perda auditiva em relação aos fatores estudados, sexo, idade, radioterapia e quimioterapia com uso de CDDP (GEPETTO 2000-2004)

	OD		Total	<i>p</i> ^a	OE		Total	<i>p</i> ^a
	Sem perda	Com perda	n		Sem perda	Com perda	n	
	n (%)	n (%)			n (%)	n (%)		
Sexo				0,525				0,062
Masc	86 (82,7)	18 (17,3)	104		88 (84,6)	16 (15,4)	104	
Fem	76 (79,2)	20 (20,8)	96		71 (74,0)	25 (26,0)	96	
Idade				0,001				0,001
≤ 6 anos	100 (90,1)	11 (9,9)	111		98 (88,3)	13 (11,7)	105	
> 6 anos	62 (69,7)	27 (30,3)	89		61 (68,5)	28 (31,5)	95	
RxT				0,025				0,020
sem RxT	103 (76,9)	31 (23,1)	134		103 (74,6)	35 (25,4)	138	
≤ 4000	52 (92,9)	4 (7,1)	56		50 (92,6)	4 (7,4)	54	
> 4000	7 (70,0)	3 (30,0)	10		6 (75,0)	2 (25,0)	8	
QT				< 0,001				< 0,001
Sem CDDP	119 (94,4)	7 (5,6)	126		120 (95,2)	6 (4,8)	126	
Com CDDP	43 (58,1)	31 (41,9)	74		39 (52,7)	35 (47,3)	74	
Total	162 (81,0)	38 (19,0)	200		159 (79,5)	41 (20,5)	200	

Os valores em negrito referem-se ao nível de significância estatística ($p < 0,05$).

^a Estatística segundo o teste do Qui-quadrado.

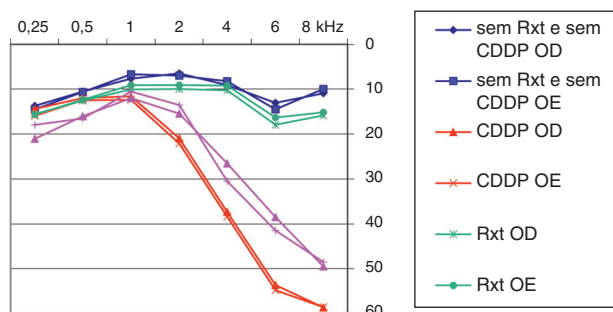


Figura 1 Configuração audiométrica média dos limiares auditivos segundo o tipo de tratamento. CDDP, cisdiamenodichloroplatina; Rxt, radioterapia; OD, orelha direita; OE, orelha esquerda.

As crianças cujo tratamento incluiu o uso de CDDP apresentaram 11,7 vezes maior risco para perda auditiva na orelha direita e 17,6 na orelha esquerda ($p < 0,001$ para ambas as orelhas) do que as crianças que não usaram CDDP. A idade ao diagnóstico > 6 anos apresentou 2,7 vezes maior risco para a perda auditiva na orelha direita ($p = 0,02$), quando comparada com crianças com idade ≤ 6 anos (tabela 4).

Na análise múltipla, a dose de radioterapia não foi fator de risco para perda auditiva quando utilizados como controle os pacientes que não receberam Rxt.

Discussão

Nosso estudo teve como objetivo relacionar as alterações auditivas encontradas segundo o tipo de tratamento e idade, e identificar fatores preditivos de perda auditiva em pacien-

tes que tiveram câncer na infância e encontravam-se fora de tratamento oncológico. Para definirmos qual o tratamento de risco para a audição, foi necessária a separação entre as orelhas, considerando que a incidência da irradiação variou com o local do tumor.

Encontramos um predomínio de exames com limiares dentro dos padrões de normalidade para os pacientes que não realizaram tratamento com CDDP, enquanto que os pacientes que fizeram uso de CDDP ou CDDP+Rxt mostraram um predomínio de perda auditiva neurossensorial simétrica bilateral nas frequências de 4, 6 e 8 kHz.^{11,12,18-22} É possível inferirmos que a perda auditiva está relacionada ao tipo do tratamento oncológico, até mesmo em indivíduos avaliados muitos anos após o término do tratamento, uma vez que o grupo cujo tratamento não envolveu CDDP ou Rxt, nas mesmas condições, não apresentou perda auditiva.

Paulino et al. (2000),²³ Johannesen et al. (2002),²⁴ Low et al. (2006)⁸ e Dell'Aringa et al. (2010)⁹ relataram que dose entre 4.000 e 6.000 cGy foram dosagens de risco para audição, e sugeriram o acompanhamento audiológico. O tratamento de Rxt em tumores de cabeça e pescoço pode causar alterações de orelha média como otite externa, otite média serosa,²⁵ necrose do conduto auditivo externo e osteorradionecrose do osso temporal.^{14,24,26} Em nossa casuística, as leucemias foram predominantes no grupo de pacientes que fizeram Rxt sem CDDP não apresentando perdas auditivas, estando de acordo com os resultados relatados no estudo de Thibadoux et al. (1980).²⁷ De fato, a dosagem de radioterapia que atingiu a orelha direita ($2.292,0 \pm 1.744,2$ cGy) e a orelha esquerda ($1.524,0 \pm 1.692,7$ cGy) foi de baixo risco nos pacientes que realizaram Rxt. A tabela 3 mostra que 92,9% dos pacientes que receberam doses de radioterapia inferiores a 4.000 cGy não apresentaram perda auditiva, justificando a associação significativa. Na análise múltipla dos fatores pre-

Tabela 4 Análise múltipla dos fatores preditivos de perda auditiva nas orelhas direita (OD) e esquerda (OE)

Orelha	Variáveis	Categorias	OR bruta	OR ajustada	IC 95%		p
					OR ajustada		
OD	CDDP	não	1,0	1,0	Referência		< 0,001 ^a
		sim	12,2	11,7	4,2; 32,1		
	Rxt	Sem Rxt	1,0	1,0	Referência		0,894
		≤ 4000 cGy	0,3	0,9	0,2; 3,3		
		> 4000 cGy	1,4	4,3	0,8; 24,1		
Idade(anos)	≤ 6	1,0	1,0	Referência		0,028	
	> 6	3,9	2,7	1,1; 6,4			
OE	CDDP	não	1,0	1,0	Referência		< 0,001 ^b
		sim	17,9	17,6	6,0; 51,4		
	Rxt	Sem Rxt	1,0	1,0	Referência		0,912
		≤ 4000 cGy	0,2	0,9	0,2; 3,4		
		> 4000 cGy	0,9	3,9	0,5; 31,2		
	Idade (anos)	≤ 6	1,0	1,0	Referência		0,084
> 6		3,5	2,1	0,9; 5,0			

OR, odds ratio; CDDP, cisdiamenodichloroplatina; Rxt, radioterapia.

^a Teste de Hosmer e Lemeshow ($p = 0,856$).

^b Teste de Hosmer e Lemeshow ($p = 0,459$).

ditivos de perda auditiva, a Rxt não foi fator de risco para audição (tabela 4).

Os pacientes tratados com CDDP e CDDP+Rxt receberam dosagens de CDDP elevadas, superiores à considerada de risco para a perda auditiva ($\geq 400 \text{ mg/m}^2$). Nesta casuística, a dosagem média de CDDP nos pacientes que fizeram quimioterapia foi de 650 mg/m^2 , e nos indivíduos que receberam CDDP+Rxt foi de 670 mg/m^2 . Li et al. (2004)²² apontaram a relação entre dosagem de CDDP e perda auditiva, sendo que dosagens iguais ou superiores a 400 mg/m^2 apresentaram maior risco para perda auditiva. Os estudos que utilizaram as frequências convencionais (0,25-8 kHz) para avaliação auditiva revelam variação em relação à incidência de perdas auditivas entre 20 e 70%.²⁸ Esta variação acontece por diversos fatores, entre eles: frequências avaliadas, faixa etária dos indivíduos, dosagem de CDDP, esquema de administração da droga e critério de perda auditiva adotado. Em nosso estudo, encontramos uma prevalência de 41,9% para OD e 47,3% para OE, com base no critério de perda auditiva nas frequências de 0,25 a 4 kHz.

Li et al. (2004)²² destacaram maior risco para perda auditiva em crianças menores de 5 anos. Brock et al. (1992),¹⁸ Simon (2002)²⁹ e Gunn et al. (2015)³⁰ não encontraram uma relação estatisticamente significativa entre o uso de CDDP e idade.

Em nossa amostra, encontramos que idade maior que 6 anos ao diagnóstico do câncer apresentou 2,7 vezes maior risco para perda auditiva ($p = 0,02$), quando comparada com crianças com idade ≤ 6 anos ao diagnóstico somente para orelha direita e com tendência para orelha esquerda (OR = 2,1; $p = 0,08$). Esse fato pode dever-se ao fato de a nossa casuística de pacientes que apresentaram perda auditiva estar concentrada em diagnósticos de osteossarcoma, mais frequentes na adolescência (tabela 1).

Em nosso estudo, não houve relação estatisticamente significativa para sexo; entretanto, Yancey et al. (2012)²⁸ referiram que o sexo e a dose cumulativa são os marcadores clínicos mais importantes de ototoxicidade. A gravidade da ototoxicidade pode estar inversamente relacionada à idade na época do tratamento, sendo que as crianças mais jovens teriam graus maiores de perda auditiva após o tratamento.²⁸ Ondrey et al. (2000)³¹ relataram que a combinação dos dois tratamentos (Rxt + QT) será o melhor tratamento oncológico no futuro, porém, ambos apresentam efeitos ototóxicos.

No presente estudo, a amostra de pacientes que realizaram tratamento combinado (Rxt + CDDP) foi reduzida ($n = 10$), porém encontramos o mesmo grau e tipo de perda auditiva verificada nos pacientes que realizaram quimioterapia com CDDP sem Rxt, mostrando que a Rxt, neste estudo, não foi fator de risco para perda auditiva, e sim a CDDP.

Considerando o impacto de perdas auditivas, ainda que subclínicas, no desenvolvimento linguístico, pedagógico e cognitivo das crianças tratadas por câncer na infância,³² e que ainda não há estudos que comprovem efeitos otoprotetores significantes,³³ a monitorização se impõe como a ferramenta mais importante no acompanhamento desses pacientes.³⁴

Conclusão

A característica da perda auditiva identificada nos pacientes oncológicos fora de tratamento foi sensorineural, bilateral

e simétrica, acometendo eminentemente as frequências de 4, 6 e 8 kHz.

O tratamento quimioterápico com cisplatina mostrou ser fator de risco para aquisição da perda auditiva, enquanto a radioterapia em cabeça e pescoço não foi determinante.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimento

Os autores agradecem à dra. Karina B. Ribeiro pelo valioso auxílio na análise dos dados.

Referências

1. Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer. Rio de Janeiro: INCA; 2003.
2. Robison LL, Bhatia S. Late-effects among survivors of leukaemia and lymphoma during childhood and adolescence. *Br J Haematol.* 2003;122:345-59.
3. Oeffinger KC, Hudson MM. Long-term complications following childhood and adolescent cancer: foundations for providing risk-based health care for survivors. *CA Cancer J Clin.* 2004;54:208-36.
4. Rybak LP, Whitworth C, Somani S. Application of antioxidants and other agents to prevent cisplatin ototoxicity. *Laryngoscope.* 1999;109:1740-4.
5. Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, Raquin MA, Izzi G, Corradini N, et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: longterm follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004;26:649-55.
6. Huang E, Teh BS, Strother DR, Davis QG, Chiu JK, Lu HH, et al. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: early report on the reduction of ototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:599-605.
7. Schultz C, Goffi-Gomez MV, Liberman PH, Carvalho AL. Report on hearing loss in oncology. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75:634-41.
8. Low WK, Toh ST, Wee J, Fook-Chong SM, Wang DY. Sensorineural hearing loss after radiotherapy and chemoradiotherapy: a single, blinded, randomized study. *J Clin Oncol.* 2006;24:1904-9.
9. Dell'Aringa HB, Isaac ML, Arruda GV, Dell'Aringa AR, Esteves MCBN. Achados audiológicos em pacientes tratados com radioterapia para tumores de cabeça e pescoço. *Braz J Otorhinolaryngol (Impr).* 2010;76:527-32.
10. Hyppolito MA, Oliveira JAA. Ototoxicity, otoprotection and self defense of the cochlear outer hair cells. *Medicina (Ribeirão Preto).* 2005;8:279-89.
11. Brock PR, Knight KR, Freyer DR, Campbell KC, Steyger PS, Blakley BW, et al. Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. *J Clin Oncol.* 2012;30:2408-17.
12. Skinner R. Best practice in assessing ototoxicity in children with cancer. *Eur J Cancer.* 2004;40:2352-4.
13. Peleva E, Emami N, Alzahrani M, Bezdjian A, Gurberg J, Carret AS, et al. Incidence of platinum-induced ototoxicity in pediatric patients in Quebec. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61:2012-7.

14. Jereczek-Fossa BA, Zarowski A, Milani F, Orecchia R. Radiotherapy-induced ear toxicity. *Cancer Treat Rev.* 2003;29:417-30.
15. Bureau International d'Audio Phologic (BIAP). BIAP Recommendation n° 02/1 bis: audiometric classification of hearing impairments; 2007 [acessado em 12 de julho de 2007]. Disponível em: <http://www.biap.org/biapanglais/rec021eng.htm>
16. Liberman PH, Goffi-Gomez MVS, Schultz C, Lopes LF. Quais as frequências audiométricas acometidas são responsáveis pela queixa auditiva nas disacusias por ototoxicidade após o tratamento oncológico. *Arquivos Int Otorrinolaringol.* 2012;16:26-31.
17. Liberman PH, Schultz C, Goffi-Gomez MV, Lopes LF. Speech recognition and frequency of hearing loss in patients treated for cancer in childhood. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:1709-13.
18. Brock PR, Yeomans EC, Bellman SC, Pritchard J. Cisplatin therapy in infants: short and long-term morbidity. *Br J Cancer Suppl.* 1992;18:S36-40.
19. Madasu R, Ruckenstein MJ, Leake F, Steere E, Robbins KT. Otolotoxic effects of supradose cisplatin with sodium thiosulfate neutralization in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123:978-81.
20. Berg AL, Spitzer JB, Garvin JH Jr. Ototoxic impact of cisplatin in pediatric oncology patients. *Laryngoscope.* 1999;109:1806-14.
21. Langer T, Stohr W, Bielack S, Palussen M, Treuner J, Beck JD, et al. Late effects surveillance system for sarcoma patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42:373-9.
22. 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.
23. Paulino AC, Simon JH, Zhen W, Wen BC. Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:1489-95.
24. Johannesen TB, Rasmussen K, Winther FO, Halvorsen U, Lote K. Late radiation effects on hearing, vestibular function, and taste in brain tumor patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53:86-90.
25. Bhandare N, Antonelli PJ, Morris CG, Malayapa RS, Mendenhall WM. Ototoxicity after radiotherapy for head and neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:469-79.
26. Gyorkey J, Pollock FJ. Radiation necrosis of the ossicles. *Arch Otolaryngol.* 1960;71:793-6.
27. Thibadoux GM, Pereira WV, Hodges JM, Aur RJ. Effects of cranial radiation on hearing in children with acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr.* 1980;96:403-6.
28. Yancey A, Harris MS, Egbelakin A, Gilbert J, Pisoni DB, Renbarger J. Risk factors for cisplatin-associated ototoxicity in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59:144-8.
29. Simon T, Hero B, Dupuis W, Selle B, Berthold F. The incidence of hearing impairment after successful treatment of neuroblastoma. *Klin Padiatr.* 2002;214:149-52.
30. Gunn ME, Lähdesmäki T, Malila N, Arola M, Grönroos M, Matomäki J, et al. Late morbidity in long-term survivors of childhood brain tumors: a nationwide registry-based study in Finland. *Neuro Oncol.* 2015;17:747-56.
31. Ondrey FG, Greig JR, Herscher L. Radiation dose to otologic structures during head and neck cancer radiation therapy. *Laryngoscope.* 2000;110:217-21.
32. Knight KR, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *J Clin Oncol.* 2005;23:8588-96.
33. van As JW, van den Berg H, van Dalen EC. Medical interventions for the prevention of platinum-induced hearing loss in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:CD009219.
34. Bass JK, Bhagat SP. Challenges in ototoxicity monitoring in the pediatric oncology population. *J Am Acad Audiol.* 2014;25:760-74.