

## Monitoramento auditivo na ototoxidade

## Auditory monitoring in ototoxicity

Lilian Cassia Bornia Jacob <sup>1</sup>, Fabrina Pavia Aguiar <sup>2</sup>, Aline Aparecida Tomiasi <sup>3</sup>, Samira Natacha Tschoeke <sup>4</sup>, Raquel Fava de Bitencourt <sup>5</sup>

Palavras-chave: medicamentos, monitoramento, neoplasias, perda auditiva.  
Keywords: medication, monitoring, neoplasms, hearing loss.

### Resumo / Summary

Algumas drogas, denominadas ototóxicas, têm a capacidade de lesar os sistemas auditivo e vestibular. O avanço tecnológico tem disponibilizado inúmeros recursos para realizar o monitoramento da audição, porém, apesar da disponibilização de protocolos de avaliação internacionais, existem controvérsias quanto à escolha do procedimento de maior sensibilidade e especificidade para este fim. **Objetivo:** Analisar os procedimentos audiológicos utilizados no monitoramento auditivo dos indivíduos expostos à medicação ototóxica. **Metodologia:** Realizou-se busca eletrônica nas bases de dados MEDLINE e LILACS, a partir da combinação entre os descritores que caracterizaram as temáticas monitoramento auditivo, ototoxicidade e câncer. A literatura apontou dois principais procedimentos efetivos no monitoramento: a audiometria de altas frequências e as emissões otoacústicas. Ambos permitem que a alteração no sistema auditivo seja identificada antes que haja um comprometimento dos limiares tonais na faixa de frequências convencional, e conseqüentemente na habilidade de compreensão da fala. **Conclusão:** O protocolo de monitoramento auditivo foi sugerido considerando a capacidade do paciente em responder aos testes comportamentais e a etapa do monitoramento (primeira avaliação ou subseqüentes). No caso de portadores de câncer, o monitoramento auditivo deve ser disponibilizado no local de tratamento do indivíduo.

Some pharmaceutical products are capable of damaging the human auditory system. Technological progress has provided numerous resources to monitor hearing but there still is some controversy regarding the selection of the most sensitive and specific tests. **Objective:** to analyze audiological procedures used in the auditory monitoring of individuals exposed to ototoxic medication. **Methods:** we searched the MEDLINE and LILACS literature databases, using terms pertinent to audiological monitoring, ototoxicity and cancer. The pertaining literature analysis identified two procedures often used worldwide for the early detection of auditory lesions induced by ototoxic pharmaceutical drugs: high-frequency audiometry and evoked otoacoustic emissions. Both allow early identification of hearing disorders before changes are seen in conventional pure-tone audiometry and, consequently, before speech understanding is compromised. **Conclusion:** we suggest a hearing monitoring protocol, considering the patient's capability to respond to behavioral tests and monitoring timing (first test/follow up). For cancer patients, hearing monitoring should be performed in the patient's treatment venue.

<sup>1</sup> Doutor, Docente do Curso de Graduação em Fonoaudiologia e do Mestrado em Distúrbios da Comunicação da Universidade Tuiuti do Paraná.

<sup>2</sup> Mestre em Distúrbios da Comunicação pela Universidade Tuiuti do Paraná, Fonoaudióloga.

<sup>3</sup> Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Distúrbios da Comunicação da Universidade Tuiuti do Paraná, Fonoaudióloga.

<sup>4</sup> Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Distúrbios da Comunicação da Universidade Tuiuti do Paraná, Fonoaudióloga.

<sup>5</sup> Mestre em Distúrbios da Comunicação pela Universidade Tuiuti do Paraná, Fonoaudióloga.

Universidade Tuiuti do Paraná.

Endereço para correspondência: Lilian Jacob - Rua Prof. Pedro Viriato Parigot de Souza 1100 bloco 04 apto 703 Curitiba PR 81200-100.

Bolsa CAPES.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 11 de outubro de 2005. cod. 1503.

Artigo aceito em 26 de julho de 2006.

---

## INTRODUÇÃO

---

A perda auditiva no adulto pode produzir uma série de alterações psicossociais, uma vez que a deterioração da sensibilidade auditiva e os problemas associados à compreensão da fala afetam o convívio do indivíduo em sociedade. Na criança em fase de aquisição da fala, as conseqüências da privação sensorial podem ser ainda mais devastadoras. Devido ao fato de o desenvolvimento da linguagem oral depender do canal sensorial auditivo, a deficiência auditiva é considerada severamente incapacitante, podendo ocasionar atraso no desenvolvimento da fala, dificuldades escolares e distúrbios sociais e emocionais.

As alterações auditivas podem ser causadas por diversos fatores etiológicos, congênitos ou adquiridos, além de apresentar graus e tipos variáveis. Dentre as causas da deficiência auditiva adquirida, encontra-se o uso de algumas substâncias ototóxicas, que provocam perturbações transitórias ou definitivas das funções auditiva e vestibular<sup>1</sup>.

O interesse e investimento despendido em pesquisas neste campo vêm possibilitando o conhecimento dos diferentes tipos de drogas que podem causar a ototoxicidade medicamentosa.

Além da ototoxicidade causada por medicamentos, as lesões no sistema auditivo podem ocorrer devido à exposição a agentes físicos como o ruído, químicos e metais pesados como inseticidas, tolueno, estireno, etilbenzeno, monóxido de carbono, disulfeto de carbono, chumbo e mercúrio, dentre outros<sup>2-4</sup>. No entanto, no presente trabalho será enfocada a exposição a medicamentos tóxicos à audição e os procedimentos disponíveis para o diagnóstico precoce das alterações auditivas causadas por essa exposição.

Nos últimos anos, a influência de agentes quimioterápicos na função auditiva, especialmente a cisplatina e carboplatina, foi estudada por alguns pesquisadores a partir das manifestações de sintomas auditivos como o zumbido e alteração da sensibilidade auditiva por alguns indivíduos em tratamento.

Desta forma, o poder de ação ototóxica destes agentes vem sendo documentado<sup>5-9</sup>, especialmente na população pediátrica na qual a incidência de tumores ósseos é maior. Na população adulta a incidência de câncer na região de cabeça e pescoço aumenta e os pacientes em tratamento quimioterápico podem desenvolver alterações auditivas<sup>10</sup>.

Ao considerar a população pediátrica, tão importante quanto o tratamento do câncer em si é a atenção dada aos aspectos sociais da doença, uma vez que a criança está inserida no contexto familiar e escolar. A cura não deve se basear somente na recuperação biológica, mas também no bem-estar e na qualidade de vida do paciente. Neste sentido, não deve faltar a ele, desde o início do tratamento,

a preocupação com a audição.

A discussão sobre a necessidade de estabelecer um protocolo de avaliação auditiva para a população exposta a agentes ototóxicos não é recente. Em 1984, Fausti et al.<sup>11</sup> já sinalizavam essa necessidade, uma vez que a partir da seleção de alguns estudos sobre a detecção precoce da ototoxicidade causada pelos agentes antineoplásicos concluíram que as manifestações desses agentes na audição eram bem documentadas, porém, ainda não existia consenso entre os pesquisadores sobre qual ou quais os melhores métodos para a realização do monitoramento auditivo.

O monitoramento auditivo deve permitir que a lesão seja identificada antes que haja um comprometimento dos limiares tonais na faixa de frequências convencional, e conseqüentemente, na habilidade de compreensão da fala. Assim, entende-se que monitorar o indivíduo em tratamento com medicação ototóxica é possibilitar, quando possível, que a sua audição seja preservada, ou detectar precocemente a instalação da perda auditiva e conseqüentemente minimizar os seus efeitos na qualidade de vida, por meio de tratamento médico e fonoaudiológico adequados.

O monitoramento deve ser realizado porque providencia evidências precoces do limite da dose para perdas auditivas, levando à possibilidade de prevenção ou redução da severidade da ototoxicidade e, quando instalada a perda auditiva, há possibilidade de reabilitação auditiva com a adaptação do aparelho de amplificação sonora individual.

Nesse processo, além da necessidade de otorrinolaringologista e fonoaudiólogo na equipe multidisciplinar, muitas vezes o papel do psicólogo é indispensável, principalmente quando o indivíduo em questão é adolescente e reluta em aceitar a adaptação do AASI, ou ainda, para o suporte da família que se encontra fragilizada pelo acometimento de doenças graves como o câncer e que necessita lidar com o aparecimento da perda auditiva.

Apesar dos equipamentos e procedimentos disponíveis para a realização do monitoramento auditivo em indivíduos expostos a medicamentos com potencial ototóxico, na maioria dos centros que atendem essa população, não há um programa efetivo implantado para a avaliação auditiva e intervenção no caso de ocorrência de perda auditiva.

A análise da literatura voltada a esta temática aponta dois principais procedimentos que vêm sendo utilizados mundialmente para a detecção precoce da lesão auditiva induzida por drogas ototóxicas: a audiometria de altas frequências e a pesquisa das emissões otoacústicas evocadas, porém, apesar da disponibilização de protocolos de avaliação internacionais, existe a necessidade de uma discussão acerca da aplicação clínica desses procedimentos no monitoramento auditivo.

Diante do exposto, o objetivo do presente estudo

foi, por meio de um levantamento bibliográfico, verificar e analisar os procedimentos audiológicos utilizados no monitoramento auditivo dos indivíduos expostos à medicação ototóxica. Para este fim, procedeu-se à busca eletrônica nas bases de dados MEDLINE e LILACS, a partir da combinação entre os descritores que caracterizaram as temáticas: monitoramento auditivo, ototoxicidade e câncer. Foram ainda realizadas novas buscas em sítios eletrônicos relacionados à área da audiologia, principalmente naqueles de associações e órgãos de classe como American Speech-Language-Hearing Association (ASHA), American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery (AAO-HNS), American Academy of Audiology, Internacional Society of Audiology, Sociedade Brasileira de Pediatria; Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial, Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia, Academia Brasileira de Audiologia e Associação Brasileira de Otorrinopediatria.

Como resultado da busca eletrônica obteve-se cerca de 1400 artigos. Os critérios para a seleção dos estudos foram: publicação entre janeiro de 1980 a julho de 2005; estudos clínicos, com adultos ou crianças, com ênfase nos protocolos utilizados no monitoramento auditivo.

## REVISÃO DA LITERATURA

Aguiar<sup>12</sup> realizou um estudo teórico sobre diversas drogas que podem afetar os sistemas auditivo e vestibular em suas porções periféricas e/ou centrais e elaborou uma síntese dos resultados publicados por alguns pesquisadores, apresentada na Tabela 1.

Em 1997 Moussalle et al.<sup>13</sup> enfatizaram que a ototoxicidade medicamentosa deveria ser de interesse médico multidisciplinar, uma vez que o uso dessas drogas pode ainda comprometer o fígado e os rins, sendo as mesmas prescritas por todas as especialidades, muitas vezes de maneira inadequada e como primeira escolha, sendo seu poder ototóxico freqüentemente negligenciado e às vezes desacreditado.

Tendo em vista alterações auditivas causadas aos pacientes usuários de agentes ototóxicos, torna-se extremamente importante a monitorização da audição, permitindo, desta forma, o diagnóstico precoce e a identificação da progressão da lesão. Neste contexto, a partir da detecção de alterações na saúde auditiva do paciente, medidas como a utilização de tratamentos alternativos, redução ou mudança da dose, ou ainda a continuidade de tratamento preparando a família para uma eventual perda da audição, poderão ser tomadas pelo especialista<sup>14,15</sup>.

É consenso entre os pesquisadores da área que a alteração auditiva causada pelo uso de drogas ototóxicas inicia-se na porção basal da cóclea, acometendo as altas frequências, podendo evoluir para a porção apical comprometendo posteriormente as médias e baixas frequências e, conseqüentemente, as frequências da fala<sup>16-22</sup>, porém,

existem algumas controvérsias a respeito do mecanismo de ação destes agentes e seus efeitos na audição<sup>16,19,21,22</sup>.

Devido a variáveis como tipo de agente, duração da dose, nível sérico e efeitos acumulativos da droga, presença de disfunção renal, susceptibilidade individual, início da monitorização auditiva após o início do tratamento, dentre outros, existem alguns aspectos que necessitam ser investigados. Entre estes, pode-se citar o caráter de reversibilidade da perda auditiva, as porções afetadas do sistema auditivo, o grau de progressão da alteração e o procedimento capaz de detectar o mais precoce possível qualquer lesão auditiva.

De acordo com os relatos de pesquisadores que abordam essa temática, os testes auditivos a serem realizados no monitoramento incluem a audiometria convencional e de altas frequências, audiometria vocal, medidas de imitância acústica e para crianças, emissões otoacústicas evocadas (EOE), potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) e Eletrococleografia (ECOGh)<sup>6,18,19,23,24</sup>.

Em 1994 um comitê composto por membros da American Speech-Language-Hearing Association (ASHA)<sup>25</sup> apresentou algumas diretrizes para a realização do monitoramento auditivo com indivíduos que estão fazendo uso de medicações cocleotóxicas. Segundo o parecer desse comitê, o ideal é que a primeira avaliação audiológica deva ser realizada antes do início da terapia medicamentosa. Quando isso não for possível, dependendo da medicação utilizada, a avaliação deverá ocorrer no máximo 24 horas após a administração da primeira dose (no caso de quimioterápicos como a cisplatina), e dentro das primeiras 72 horas quando o tratamento for realizado com antibióticos, como por exemplo, os aminoglicosídeos. O programa de monitoramento deverá ser estabelecido de acordo com o tipo de medicação ototóxica utilizada. Para detectar precocemente a ototoxicidade, pacientes em tratamento com antibióticos deverão ser avaliados semanalmente e em casos extremos a cada 2 ou 3 dias. Os indivíduos em tratamento com derivados da platina (cisplatina, carboplatina) deverão realizar as avaliações audiológicas dentro das 24 horas após cada ciclo de quimioterapia.

Assim, a ASHA<sup>25</sup> recomendou um protocolo que evidencia primeiramente a realização da anamnese, seguida de otoscopia, e posteriormente a avaliação audiológica composta por: audiometria tonal limiar e de altas frequências, logoaudiometria e medidas de imitância acústica. Esta associação sugere que a logoaudiometria e a medida de imitância acústica sejam realizadas na primeira avaliação, mas não retestadas nas avaliações subseqüentes, a não ser que ocorra mudança de limiar. Ainda, sugere a realização de EOE e PEATE quando o paciente é impossibilitado de responder aos testes subjetivos.

Alguns estudos evidenciaram que o PEATE é eficaz na detecção precoce da deterioração auditiva induzida pela cisplatina, por meio do acompanhamento da onda

**Tabela 1.** Síntese dos resultados de alguns estudos classificados segundo o tipo de droga e efeitos tóxicos.

	AUTOR / ANO	DROGA	EFEITOS TÓXICOS		
			COCLEO TÓXICO	VESTÍBULO TÓXICO	NEURO TÓXICO
Antibióticos Amino-glicosídeos	Schacht (1993)	Estreptomicina	+	+	-
	Schacht (1993)	Diestreptomicina	+	+	-
	Matz, Rohn Meyerhoff e Wright (1993)	Neomicina	+	-	-
	Webster et al. (1970); Matz (1993)	Gentamicina	+	-	-
	Matz (1993)	Amikacina	+	-	-
	Matz (1993)	Kanamicina	+	-	-
Outros Antibióticos	Stupp (1973); Oliveira (1986); Brummett (1993)	Eritromicina	+	-	-
	Brummett (1993)	Vancomicina	+	+	-
	Kahonen e Tarkkanen (1969); Rohn, Meyerhoff e Wright (1993)	Polimixina B	+	-	-
	Patterson e Gulik (1969); Rohn, Meyerhoff e Wright (1993)	Clorafenicol	+	-	-
	Oliveira (1986)	Ampicilina	-	+	-
	Oliveira (1986)	Minocilina	-	+	-
	Oliveira (1986)	Capreomicina	+	+	-
	Oliveira (1986)	Colistina	+	-	-
Agentes Tópicos	Morionza e Sikora (1981)	Anti-séptico (álcool)	+	-	-
	Parker e James (1978)	Antifúngico (griseofulvina)	+	-	-
	Insel (1990); Jung et al. (1993)	Salicilatos	+	-	-
	Insel (1990)	Antiinflamatórios não esteroidais	+	-	-
	Jung et al. (1993)	Quinina	+	+	-
Diuréticos de Alça	Gerger (1988); Hass (1989)	Ácido etacrínico	+	-	-
	Boston Collaborative Drug Sevillance Program (1973)	Furosemida	+	+	-
Agentes Quimioterápicos	Carenza Vellani e Kinnngston (1986); Otto (1988); Schweitzer (1993)	Cisplatina	+	+	+
	Schucknecht (1979); Schweitzer (1993)	Mostarda Nitrogenada	+	-	-
	Schweitzer (1993);	6-amino nicotinamida (6-NA)	+	-	+
	Serafy (1981)	Sulfato de Vincristina	+	-	+
Schweitzer (1993);	Misonidazole	+	-	-	

V enquanto nível mínimo de audição<sup>26-28</sup>.

A audiometria de altas frequências vem sendo apontada pela literatura internacional como um procedimento sensível na detecção precoce de alterações auditivas causadas pelo uso de medicação ototóxica e diversos pesquisadores afirmaram que a monitorização da audição

por meio desse procedimento é fundamental para evitar que ocorram processos degenerativos no órgão espiral da cóclea<sup>7,11,13,16,17,20,25,28-33</sup>, ainda que não haja consenso entre os critérios para a interpretação dos resultados. Park<sup>20</sup> recomendou a realização da audiometria de altas frequências seguida pela audiometria convencional e a pesquisa

dos reflexos acústicos, nesta ordem. Para a realização da pesquisa dos limiares nas altas frequências, a condição do paciente é fator determinante para o resultado fidedigno, tendo em vista que se trata de avaliação comportamental, de caráter subjetivo<sup>34</sup>.

Fausti et al.<sup>17</sup> propuseram um procedimento de teste de cinco frequências (8kHz, 9kHz, 10kHz, 12.5kHz e 16kHz) como um protocolo alternativo de monitoramento para aqueles pacientes expostos à cisplatina, uma vez que os mesmos podem não estar em condições para responder e tolerar toda a extensa bateria de testes audiológicos.

Ao analisar especificamente a literatura sobre o uso da pesquisa das EOE no monitoramento auditivo da ototoxicidade, verifica-se que a mesma avalia o mecanismo bioativo coclear que corresponde à resposta das células ciliadas externas da cóclea. Segundo Kemp<sup>35</sup> e Probst et al.<sup>36</sup>, as emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente (EOET) estão quase sempre presentes em indivíduos cujos limiares audiométricos encontram-se melhores que 30 dBNA. Porém, pesquisadores como Desai et al.<sup>37</sup> e Prasher & Sulkowski<sup>38</sup> afirmaram que, quando existe um comprometimento inicial de células ciliadas externas, as EOET podem estar ausentes mesmo com limiares auditivos normais.

Devido a essa propriedade, esse procedimento tem sido utilizado no monitoramento da audição para verificar alterações cocleares provocadas por drogas ototóxicas, por meio da redução na amplitude das emissões anteriormente às alterações nos limiares tonais<sup>8,9,21,22,39-46</sup>. Além disto, é um procedimento objetivo (não comportamental), podendo ser realizado inclusive com a criança dormindo.

Paz et al.<sup>47</sup> concluíram em seus estudos que 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatina acarretam em uma diminuição das EOET e Emissões Otoacústicas Evocadas - Produto de Distorção (EOEPD), maior nas altas frequências, diretamente proporcional ao acúmulo da dose. Ainda referiram que esta diminuição das amplitudes das emissões aparece antes mesmo do zumbido e da perda auditiva subjetiva, afirmando que tanto as EOET como as EOEPD são métodos úteis para detecção precoce da ototoxicidade pela cisplatina e ambas se complementam.

Neste contexto, a pesquisa das EOEPD é mais sensível na detecção precoce das alterações auditivas quando comparadas as EOET, pois avalia uma faixa mais ampla de frequências, incluindo as altas frequências, normalmente atingidas pelas drogas ototóxicas<sup>14</sup>.

Jacob et al.<sup>48</sup> realizaram a pesquisa das EOE e a audiometria de altas frequências em 44 indivíduos, na faixa de 3 a 28 anos, com câncer, submetidos à quimioterapia. Os resultados desses dois testes foram comparados aos do grupo controle (sem queixa auditiva ou exposição a agentes de risco), e os autores verificaram que a audiometria de altas frequências foi o procedimento mais sensível na detecção precoce de alterações auditivas. Porém, os

mesmos salientaram que a escolha dos procedimentos a serem utilizados no monitoramento auditivo, ou seja, a opção em realizar o monitoramento auditivo por meio da audiometria de altas frequências ou por meio da pesquisa das emissões otoacústicas evocadas depende de alguns fatores: (1) das características específicas do indivíduo em tratamento como: idade, habilidade para responder aos testes comportamentais e estado clínico (saúde geral); (2) dos objetivos que a equipe responsável pelo paciente pretende alcançar com o monitoramento da audição. A partir da consideração desses fatores os autores recomendaram a inclusão da pesquisa das EOE no protocolo de avaliação auditiva.

## DISCUSSÃO

Não há dúvidas de que o monitoramento auditivo em indivíduos expostos à medicação ototóxica por meio de procedimentos que apresentem elevada sensibilidade e especificidade é essencial para constatar alterações auditivas antes que as frequências mais significativas para a percepção da fala sejam afetadas. Essa afirmação é ainda mais pertinente para a população pediátrica em tratamento medicamentoso considerado potencialmente ototóxico, uma vez que a instalação da perda auditiva poderá comprometer sua aquisição e desenvolvimento da fala, e, conseqüentemente, provocar dificuldades no desenvolvimento psicossocial e acadêmico.

O conhecimento da classe médica acerca dos medicamentos que podem provocar lesões no sistema auditivo vem aumentando consideravelmente em função do interesse dessa classe em preservar a função auditiva do paciente, e, dessa forma, as drogas ototóxicas estão cada vez menos presentes no arsenal terapêutico.

No entanto, em muitas situações, o uso dessas drogas é necessário, como no caso da prescrição de quimioterápicos no tratamento do paciente com câncer. Nesses casos, a preservação da vida do paciente é o principal objetivo. Porém, da mesma forma que o conhecimento sobre os diferentes tipos de quimioterápicos ou outros medicamentos ototóxicos vem aumentando, o diagnóstico precoce e, conseqüentemente, a cura do câncer também estão cada vez mais presentes nos ambulatórios de oncologia, especialmente na oncologia pediátrica. Assim, o sucesso no tratamento do câncer deve estar associado à preocupação com o bem-estar e a qualidade de vida do indivíduo em tratamento, o que inclui os cuidados com a audição.

Dessa forma, a avaliação audiológica é essencial para aqueles que estão expostos a intensas doses de quimioterapia, para que se faça a identificação e a reabilitação da ototoxicidade. Testes auditivos devem ser realizados antes e após o início da medicação ototóxica, para que seja feito um acompanhamento audiológico mais eficiente.

Cabe ressaltar a importância de, previamente ao

tratamento, indagar o paciente ou a seus familiares quanto ao uso recente de drogas ototóxicas, quanto à história familiar ou pessoal de alteração auditiva e atentar para o uso de outro agente ototóxico concomitante. Essas informações são muito importantes para o levantamento de indicadores de risco para a ocorrência de perda auditiva, uma vez que a concomitância de diferentes agentes ototóxicos pode potencializar os efeitos sobre a audição. Além disso, o uso de diferentes agentes ototóxicos é realidade no tratamento quimioterápico.

O levantamento e a leitura da produção nacional sobre esse tema propiciaram algumas análises. As publicações são escassas, e as existentes restringem-se em apontar as consequências deletérias da medicação ototóxica sobre o sistema auditivo, não apresentando evidências do limite das doses dessas medicações para a prevenção ou redução da severidade da ototoxicidade<sup>6,7,10,13,18,19,23,33,45,48,49</sup>.

Essa constatação nos remete a algumas considerações. Primeiramente, salienta-se a diferença que existe no atendimento multidisciplinar dispensado ao indivíduo em tratamento quimioterápico no Brasil quando comparado a países como os Estados Unidos e da Europa.

A nossa realidade difere da desses países, os quais contam com investimento financeiro para o desenvolvimento de pesquisas nessa área. Assim, a dificuldade na obtenção de verba para a realização de pesquisas nas diversas áreas da saúde restringe, muitas vezes, a abrangência necessária à investigação científica. Nessa perspectiva, discutem-se alguns aspectos determinantes na realização do monitoramento auditivo adotados pelos grandes centros internacionais de pesquisa e no atendimento aos indivíduos expostos a agentes quimioterápicos ou outros tipos de drogas ototóxicas.

O primeiro deles é o fácil acesso do indivíduo às avaliações audiológicas que são realizadas dentro do próprio local do tratamento (o que é o ideal) ou ainda a facilidade na locomoção para os centros especializados para a realização dessas avaliações. No Brasil, não é rotina, na grande maioria dos centros que atendem indivíduos em tratamento medicamentoso potencialmente ototóxico, como no caso dos centros de oncologia, realizar um monitoramento auditivo efetivo voltado aos pacientes que iniciam o tratamento do câncer. Como principal dificuldade para realizar esse monitoramento destaca-se a ausência de um setor de audiologia que disponibilize os equipamentos necessários para esse fim. Além disso, o encaminhamento para a consulta com o otorrinolaringologista e para a avaliação audiológica ainda não é realidade.

Outro aspecto bastante relevante é o controle preciso dos medicamentos e suas respectivas dosagens direcionadas, dentre outros fatores, pelos resultados obtidos nos testes audiológicos, buscando alternativas eficazes no tratamento do câncer ou de outra enfermidade com o objetivo de preservar a audição. Nesse sentido, o moni-

toramento auditivo é fundamental, uma vez que, considerando a susceptibilidade individual para a ocorrência de perdas auditivas, o médico não deve se ater somente à dosagem da medicação para prever se há risco de ototoxicidade<sup>25</sup>.

A literatura especializada disponibiliza protocolos de avaliação auditiva para essa população, porém, ainda não existe um consenso entre os pesquisadores de qual deles seria mais adequado para a realização do monitoramento auditivo.

Dessa forma, julga-se necessário tecer alguns comentários a respeito de cada procedimento utilizado no monitoramento auditivo de indivíduos que estão fazendo uso de medicação considerada ototóxica.

A audiometria tonal limiar aparece como um dos procedimentos utilizados para esse fim<sup>6,7,13,18,20,23,25</sup>, porém, é importante esclarecer que a mesma deve ser realizada com o objetivo de investigar a acuidade auditiva do paciente antes do início do tratamento, uma vez que a sensibilidade desse procedimento para a detecção precoce de alterações auditivas é pequena.

A audiometria de altas frequências tem sido considerada o método de escolha por alguns pesquisadores, pois permite a constatação de alterações auditivas antes que as frequências mais significativas para a percepção da fala sejam afetadas<sup>7,11,13,16-18,20,28-33,49</sup>.

Ao considerar que as alterações auditivas causadas por medicamentos iniciam-se na porção basal da cóclea, acometendo primeiramente as altas frequências<sup>16-22</sup>, e os diversos trabalhos que apontam esse procedimento como eficaz na detecção precoce da ototoxicidade, a audiometria de altas frequências deve fazer parte do protocolo de monitoramento auditivo. Porém, é importante esclarecer que por ser um método comportamental de avaliação da audição, dependendo da idade da criança, de alterações neurológicas ou do estado geral de saúde do indivíduo em tratamento, a aplicação deste procedimento não será possível.

Nessa perspectiva recomenda-se a inclusão da pesquisa das emissões otoacústicas no protocolo de avaliação quando o paciente não puder responder aos testes comportamentais, visto que inúmeros trabalhos confirmaram a sua aplicação clínica na detecção precoce da ototoxicidade<sup>8,9,14,21,22,39-48,50</sup>. É importante ressaltar, como exposto anteriormente, que devido à faixa de frequências avaliada na pesquisa das EOET concentrar-se entre 1 e 4kHz, a pesquisa das EOEPD não deve ser excluída, pois as EOET poderão estar presentes mesmo havendo alterações de células ciliadas externas na porção mais basal do órgão espiral (vibração da membrana basilar para sons de frequências superiores a 4kHz)<sup>48</sup>. Nesses casos, considerando que as EOEPD investigam o mecanismo de amplificação coclear numa faixa de frequência maior, essas alterações poderão ser detectadas a partir da diminuição

da amplitude de resposta ou ausência em seu registro em frequências mais altas.

Ao incluir a pesquisa das EOE no protocolo de avaliação é imprescindível a realização da imitanciometria na mesma sessão de avaliação, para que o avaliador possa interpretar, com segurança, se uma redução na amplitude das EOE ou ausência dessas ocorreu por deficiência no mecanismo de amplificação das células ciliadas externas ou por alteração no mecanismo de transmissão da orelha média. A imitanciometria pode ser utilizada, também, para detectar a presença do reflexo estapediano, oferecendo a possibilidade de se confirmar presença de recrutamento de Metz, uma vez que a ototoxicidade provoca lesão coclear.

Ao realizar o monitoramento auditivo por meio da audiometria de altas frequências ou da pesquisa das emissões otoacústicas, deve-se necessariamente obter uma avaliação anterior à administração do medicamento, uma vez que ocorre variabilidade de respostas dentro da normalidade. Além disso, os resultados de ambas as avaliações sofrem influência da idade do indivíduo, podendo haver a pré-existência de perda auditiva nas altas frequências, bem como, diminuição da amplitude das EOE, não ocasionadas pelo uso do medicamento.

Por fim, considerando a população pediátrica, um outro método de avaliação auditiva que apresenta limitação para a detecção precoce da ototoxicidade é o potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE). Apesar de muito utilizado na rotina clínica para a obtenção do limiar eletrofisiológico, não avalia a resposta nas altas frequências (acima de 4 kHz) onde se inicia o comprometimento coclear causado pela exposição aos medicamentos. Porém, esse procedimento pode e deve ser utilizado para monitorar os indivíduos que estão expostos a agentes neurotóxicos.

O protocolo de monitoramento auditivo deverá ser estruturado de acordo com as individualidades de cada paciente, como idade, habilidade para responder aos testes, estado clínico, entre outros. Dessa forma, como procedimentos para a realização da avaliação auditiva e do monitoramento sugere-se:

1. Para indivíduos não responsivos à avaliação auditiva comportamental:

1.1 - na primeira avaliação e nas subseqüentes:

- pesquisa das emissões otoacústicas evocados por estímulo transiente e produto de distorção;

- Medidas da imitância acústica (timpanometria e pesquisa dos limiares do reflexo acústico nas medidas contra e ipsilateral);

- Potencial evocado auditivo de tronco encefálico incluindo a pesquisa do limiar eletrofisiológico.

Em alguns casos, a criança pode apresentar respostas inconsistentes na pesquisa do limiar para tom puro, mas responder consistentemente para a pesquisa do Limiar de Detectabilidade de Fala ou ao Limiar de Recepção de Fala por meio de figuras ou ordens verbais simples.

Considera-se essa informação extremamente útil para a avaliação da função auditiva da criança que foi submetida apenas à pesquisa das EOE. Se houver rebaixamento desses limiares nas avaliações subseqüentes, associado à redução na amplitude de resposta das EOE, a ocorrência de deteriorização na sensibilidade auditiva torna-se mais evidente e deve ser considerada.

2. Para crianças e adultos responsivos à avaliação auditiva comportamental:

2.1 - Na primeira avaliação:

- Audiometria tonal liminar e logaudiometria;

- Medidas da imitância acústica (timpanometria e pesquisa dos limiares do reflexo acústico nas medidas contra e ipsilateral);

- Audiometria de altas frequências em 4 faixas de frequências;

- Pesquisa das EOET e EOEPD;

- Potencial evocado auditivo de tronco encefálico quando a medicação utilizada for potencialmente neurotóxica.

2.2 - Nas avaliações subseqüentes:

- Audiometria de altas frequências em 4 faixas de frequências;

- Potencial evocado auditivo de tronco encefálico quando a medicação utilizada for potencialmente neurotóxica.

A audiometria tonal liminar e a pesquisa das EOE deverão ser realizadas nas avaliações subseqüentes se houver mudança para pior nos resultados da audiometria de altas frequências (piora no limiar maior ou igual a 15 dB). Caso seja detectada piora na detecção dos limiares tonais convencionais (mudança maior ou igual a 15 dB em pelo menos duas frequências avaliadas entre 500 e 4000Hz), a pesquisa dos reflexos acústicos deve ser realizada para investigar a presença de recrutamento. Nesse momento, a realização da audiometria é imprescindível, uma vez que por meio de seus resultados a equipe irá decidir ou não pelo teste e indicação do aparelho de amplificação sonora individual.

---

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

O avanço tecnológico tem disponibilizado inúmeros recursos para realizar o monitoramento da audição. Desta forma, a detecção precoce da perda auditiva é possível por meio da utilização de procedimentos de avaliação audiológica que apresentem elevada sensibilidade na identificação de alterações auditivas induzidas por medicamentos. Além disso, um programa de monitoramento auditivo poderá propiciar, quando a instalação da perda auditiva for inevitável, o acesso do indivíduo ao processo de seleção, indicação e adaptação do aparelho de amplificação sonora individual (AASI), bem como à reabilitação auditiva.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Oliveira JAA, Canedo DM, Rossato M. Otoproteção das células ciliadas auditivas contra a ototoxicidade da amicacina. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2002;68(1):7-13.
- Alvarenga KF, Jacob LCB, Martins CHF, Costa AO, Coube CZV, Marques JM. Emissões otoacústicas - produto de distorção em indivíduos expostos ao chumbo e ao ruído. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2003;69(5):681-6.
- Morata TC. Chemical exposure as a risk factor for hearing loss. *J Occup Environ Med* 2003;45(7):676-82.
- Teixeira CF, Augusto LG, Morata TC. Saúde auditiva de trabalhadores expostos a ruído e inseticidas. *Rev Saúde Publica* 2003;37(4):417-23.
- Berg AL, Spitzer JB, Garvin JH Jr. Ototoxic impact of cisplatin in pediatric oncology patients. *Laryngoscope* 1999;109(11):1806-14.
- Dishtchekenian A, Iorio MCM, Petrilli AS, Azevedo MF. Monitorização auditiva na ototoxicidade In: Barros A et al. *Fonoaudiologia em Cancerologia*, São Paulo, Fundação Oncocentro, 2000b, 260-269.
- Dishtchekenian A, Iorio MCM, Petrilli AS, Paiva ER, Azevedo MF. Acompanhamento audiológico em pacientes com osteossarcoma submetidos à quimioterapia com cisplatina. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2000;66 (6):580-90.
- Ozturan O, Jerger J, Lew H, Lynch GR. Monitoring of cisplatin ototoxicity by distortion-product otoacoustic emissions. *Auris Nasus Larynx* 1996;23:147-51.
- Stavroulaki P, Apostolopoulos N, Segas J, Tsakanikos M, Adamopoulos G. Evoked otoacoustic emissions--an approach for monitoring cisplatin induced ototoxicity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;31,59(1):47-57.
- Testa JRG. Aspectos otológicos do paciente com câncer de cabeça e pescoço. In: De Angelis EC, Ferreira CLB, Kowalski LP. *A atuação da fonoaudiologia no câncer de cabeça e pescoço*, São Paulo: Lovise; 2000. p.135-8.
- Fausti SA, Schechter MA, Rappaport BZ, Frey RH, Mass RE. Early detection of cisplatin ototoxicity. Selected case reports. *Cancer* 1984;15,53(2):224-31.
- Aguir F. A influência de medicamentos nas funções auditiva e vestibular. Curitiba, 2000, (monografia de conclusão de curso - Universidade Tuiuti do Paraná).
- Moussalle MM, Rangel M, Baú ALW, Stangler S, Gomes NHG, Moussalle S. Prevenção e abordagem do uso de drogas ototóxicas. *Acta Méd* 1997;(1):100-8.
- Mckeage MJ. Comparative adverse effect profiles of platinum drugs. *Drug Saf* 1995;13(4):228-44.
- Pasic TR, Dobie RA. Cis-platinum ototoxicity in children. *Laryngoscope* 1991;101(9):985-91.
- Fausti SA, Frey RH, Henry JA, Olson J, Schaffer HI. High-frequency testing techniques and instrumentation for early detection of ototoxicity. *Journal Rehabilitation Res Development* 1993;30(3):333-41.
- Fausti SA, Henry JA, Helt WJ, Phillips DS, Frey RH, Noffsinger D et al. An Individualized, sensitive frequency range for early detection of ototoxicity. *Ear Hear* 1999;20(6):497-505.
- Garcia AP, Iório MCM, Petrilli AS. Monitoramento da audição de pacientes expostos à cisplatina. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2003;69(2):215-21.
- Oliveira JAA. Ototoxicidade. In: Costa SS, Cruz OLM, Oliveira JAA et al. *Otorrinolaringologia: Princípios e Prática*. Porto Alegre: Artes Médicas; 1994.
- Park KR. The utility of acoustic reflex thresholds and other conventional audiologic tests for monitoring cisplatin ototoxicity in the pediatric population. *Ear Hear* 1996;17(2):107-15.
- Littman TA, Magruder A, Strother DR. Monitoring and predicting ototoxic damage using distortion-product otoacoustic emissions: pediatric case study. *J Am Acad Audiol* 1998;9(4):257-62.
- Yardley MP, Davies CM, Stevens JC. Use of Transient evoked otoacoustic emissions to detect and monitor cochlear damage caused by platinum-containing drugs. *Br J Audiol* 1998;32(5):305-16.
- Borges GC, Borges RHM, Baraúna GN, Filho OL. Ototoxicidade Causada pela Cisplatina em Crianças. Estudo Retrospectivo. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2001;67(3):292-5.
- Penido NO, Mota PHM, Mascari DSA, Fukuda Y. Ototoxicidade induzida por cis-diamminedichloroplatinum (NSC - 119875). *Acta AWHO* 1989;(8):80-3.
- American Speech-Language-Hearing Association audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. *ASHA*, 1994;36(suppl. 12):11-9.
- Cevette MJ, Drew D, Webb TM, Marion MS. Cisplatin ototoxicity, increased DPOAE amplitudes, and magnesium deficiency. Distortion product otoacoustic emissions. *J Am Acad Audiol* 2000;11(6):323-9.
- De Lauretis A, De Capua B, Barbieri MT, Bellussi L, Passali D. ABR evaluation of ototoxicity in cancer patients receiving cisplatin or carboplatin. *Scand Audiol* 1999;28(3):139-43.
- Fausti SA, Frey RH, Henry JA, Olson J, Schaffer HI. Early detection of ototoxicity using high-frequency, tone burst-evoked auditory brainstem responses. *J Am Acad Audiol* 1992;3(6):397-404.
- Dreschler WA, Van Der Hulst RJ, Tange RA, Urbanus NA. Role of high-Frequency Audiometry in early detection of ototoxicity. *Audiology* 1989;28(4):211-20.
- Fausti SA, Larson VD, Noffsinger D, Wilson RH, Phillips DS, Fowler CG. High-frequency audiometric monitoring strategies for early detection of ototoxicity. *Ear Hear* 1994;15(3):232-9.
- Feghali JG, Bernstein RS. A new approach to serial monitoring of ultra-high frequency hearing. *Laryngoscope* 1991;101(8):825-9.
- Tange RA, Dreschler WA, Van Der Hulst RJ. The importance of high-tone audiometry in monitoring for ototoxicity. *Arch Otorhinolaryngol* 1985;242(1):77-81.
- Zeigelboim BS, Mangabeira-Albernaz PL, Fukuda Y. Audiometria de Altas Frequências: Monitoramento Auditivo. *Temas em ORL & Cirurgia de Cabeça e Pescoço* 2001;2:21-25.
- Simpson TH, Schwan SA, Rintelmann WF. Audiometric test criteria in the detection of cisplatin ototoxicity. *J Am Acad Audiol* 1992;3(3):176-85.
- Kemp DT. Evidence of mechanical nonlinearity and frequency selective wave amplification in the cochlear. *Arch Otorhinolaryngol* 1979;224(1-2):37-45.
- Probst R, Coats A, Martin G, Lonsbury-Martin B. Spontaneous, click a tone burst-evoked emissions from normal ears. *Hear Res* 1986;21(3):261-75.
- Desai A, Reed D, Cheyne A, Reichards S, Prasher D. Absence of otoacoustic emissions in subjects with normal audiometric thresholds implies exposure to noise. *Noise Health* 1999;1(2):58-65.
- Prasher D, Sulkowski W. The role of otoacoustic emissions in screening and evaluation of noise damage. *Internat J Occup Med Environ Health* 1999;12(2):183-92.
- Beck A, Maurer J, Welkoborsky HJ, Mann W. Changes in transitory evoked otoacoustic emissions in chemotherapy with cisplatin and 5FU. *HNO* 1992;40(4):123-7.
- Hotz MA, Harris FP, Probst R. Otoacoustic emissions: an approach for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity. *Laryngoscope* 1994;104(9):1130-4.
- Orts Alborch M, Morant Ventura A, Garcia Callejo J, Ferrer Baixauli F, Martinez Beneito MP, Marco Algarra J. Monitoring drug ototoxicity with distortion products. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000;1(5):387-95.
- Plinkert PK, Kröber S. Early detection of cisplatin-induced ototoxicity using evoked otoacoustic emissions. *Laryngorhinootologie* 1991;70(9):457-62.
- Stavroulaki P, Apostolopoulos N, Dinopoulou D, Vossinakis I, Tsakanikos M, Douniadakis D. Otoacoustic emissions - an approach for monitoring aminoglycoside induced ototoxicity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;50(3):177-84.
- Stavroulaki P, Vossinakis IC, Dinopoulou D, Doudounakis S, Adamopoulos G, Apostolopoulos N. Otoacoustic emissions for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity in children with cystic fibrosis.



- 
- Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128(2):150-5.
45. Vallejo JC, Silva MN, Oliveira JAA, Carneiro JJ, Rocha LSO, Figueiredo JFC et al. Detecção precoce de ototoxicidade usando emissões otoacústicas produtivas de distorção. Rev Bras Otorrinolaringol 2001;67(6):845-51.
46. Zorowka PG, Schmitt HJ, Gutjahr P. Evoked otoacoustic emissions and pure tone threshold audiometry in patients receiving cisplatin therapy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1993;25(1-3):73-80.
47. Paz I, Codjambassis D, Pinto U. Emissiones Otoacústicas en la Detección Precoz de Ototoxicidad Inducida por Cisplatino. Rev Otorrinolaringol CIR Cabeza Cuello 2000;(60):7-13.
48. Jacob LCB, Stumpf CC, Bitencourt RF, Marques JM, Puppi C, Gonçalves PT. Avaliação audiológica em indivíduos com neoplasias expostos a agentes quimioterápicos. Fono Atual 2005;3:12-25.
49. Santos CF, Valette CM, Martins AG, Ferreira NGM, Tomita S. Aspectos clínicos da ototoxicidade dos aminoglicosídeos. Acta Awaho 2000;19(3):160-4.
50. Mulheran M, Degg C. Comparison of distortion product OAE generation between a patient growth require frequent gentamicin therapy and control subjects. Br J Audiol 1997;31(1):5-9.