

Emissões Otoacústicas Evocadas por Estímulo Transiente em Crianças Portadoras de Retinoblastoma Submetidas a Tratamento Quimioterápico com Carboplatina

Transient Otoacoustic Emissions in Childrens with Retinoblastoma Submitted to Chemotherapy with Carboplatin

*Aline Mizozoe de Amorim**, *Marisa Frasson de Azevedo***, *Carolina Alves Ferreira de Carvalho ****,
*Carla Renata Pacheco Donato Macedo*****.

*Mestrado. Fonoaudióloga, Especialização em Distúrbios da Comunicação Humana pela Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

** Doutora em Distúrbios da Comunicação Humana pela Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Fonoaudióloga; Professora Adjunta do Curso de Fonoaudiologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

*** Especialização. Fonoaudióloga; Mestranda em Distúrbios da Comunicação Humana pela Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

**** Especialização. Médica Oncologista Pediátrica do Instituto de Oncologia Pediátrica (IOP) - Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer (GRAAC) da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina - (UNIFESP-EPM).

Instituto: Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

Endereço para correspondência: Aline Mizozoe de Amorim – Rua Ibituruna, 265 - Apto 71-A – Saúde – CEP: 04051-032 – São Paulo / SP – Telefone: (11) 5589-1204. Não houve financiamento nesta pesquisa.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da R@IO em 20 de maio de 2007. Cod. 253. Artigo aceito em 6 de novembro de 2007 .

RESUMO

- Objetivo:** Verificar a ocorrência de emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente, em pacientes portadores de retinoblastoma, submetidos a tratamento quimioterápico com carboplatina.
- Método:** Foram avaliados 18 indivíduos com idades entre nove meses e nove anos, sendo oito do sexo masculino e 10 do sexo feminino. A avaliação por meio das emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente foi iniciada após o tratamento quimioterápico.
- Resultados:** Verificou-se 100% da ocorrência das emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente.
- Conclusão:** A ocorrência de 100% das emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente mostrou que a carboplatina não provocou alterações das células ciliadas externas da cóclea nas bandas de frequências estudadas e que pôde ser realizada em em todas as crianças avaliadas, mostrando ser um instrumento rápido, objetivo e fácil de ser testado neste tipo de população.
- Palavras-chave:** perda auditiva, carboplatina, retinoblastoma.

SUMMARY

- Purpose:** To verify the occurrence of transient otoacoustic emissions in carrying patients of retinoblastoma, submitted the chemotherapy treatment with carboplatin.
- Method:** From 18 evaluated subjects with ages between nine months and nine years, being 10 of feminine sex and 8 of the masculine sex. The evaluation by means of the transiente otoacoustic emissions was initiated the chemotherapy treatment after.
- Results:** Verified 100% of the occurrence of the transiente otoacoustic emissions and significant statistical difference ($p=0,001$) for the average levels of reply it enters the bands of frequencies. With regard to changeable side of the ear and sex significant statistical difference was not verified.
- Conclusion:** The occurrence of 100% of the transient otoacoustic emissions showed that the carboplatin did not caused alterations of the hair cells of the cochlea and that them could be carried through in 100% of the studied population, showing to be a fast, objective and easy instrument of being tested in this type of population.
- Key words:** hearing loss, carboplatin, retonoblastoma.

INTRODUÇÃO

O retinoblastoma (RB) é o tumor intraocular primário mais freqüente na infância, acometendo uma criança em cada 15.000 a 20.000 nascidos vivos. Em geral manifesta-se nos primeiros anos de vida, sendo sua origem genética bem estabelecida com o envolvimento do cromossomo 13, mais especificamente o locus 13q14 em deleção ou mutação (1).

A quimioterapia sempre foi controversa e ineficaz para o tratamento de tumores intraoculares, devido a dificuldade das drogas em cruzarem as barreiras oculares. Recentemente novos quimioterápicos têm sido testados para avaliar a eficácia em tumores intraoculares e a carboplatina tem-se mostrado eficaz no auxílio do controle do crescimento tumoral (2). Alguns efeitos colaterais são observados durante ou após a administração de quimioterápicos como: nefrotoxicidade, diarreia, náuseas, vômitos, alopecia, anorexia e ototoxicidade (1,2).

Uma das causas da perda auditiva adquirida é o uso de drogas ototóxicas, as quais causam reações tóxicas as estruturas da orelha interna, afetando o sistema auditivo e/ou vestibular. São consideradas drogas ototóxicas, os aminoglicosídeos, agentes antineoplásicos e diuréticos de alça, entre outros (3, 4). O modo de administração da droga é um dos fatores determinantes para o seu efeito ototóxico, uma vez que o seu uso em doses altas em única apresentação afeta mais a audição do que quando esta mesma dosagem é fracionada. Além disso, a alteração auditiva pode variar em cada paciente, ou seja, existe uma susceptibilidade individual (5, 6).

É indiscutível que um dos aspectos mais importantes no desenvolvimento de qualquer criança seja o processo que aquisição e desenvolvimento da linguagem falada, pois é por esta que a criança expressa seus sentimentos, necessidades e desejos. O sistema sensorial auditivo esta intrinsecamente ligado ao desenvolvimento desta linguagem, logo a utilização de recursos diagnósticos que tragam informações sobre o "status" auditivo de crianças portadoras de RB, submetidas a tratamento quimioterápico, o mais cedo possível, tem sido uma procura constante de pesquisadores e profissionais, na tentativa de minimizar os impactos psico-sociais da perda auditiva.

A literatura tem apontado dois procedimentos que vem sendo utilizados para que o diagnóstico da perda auditiva por ototóxicos ocorra o mais cedo possível: Audiometria em altas freqüências e o registro das emissões otoacústicas evocadas (EOA) (7). Porém, vale ressaltar que a avaliação audiológica em crianças deve utilizar-se de procedimentos adequados e compatíveis com a idade.

Há um consenso entre os estudos, de que pacientes que utilizam quimioterápicos como a cisplatina e carboplatina, sofrem lesões na cóclea, inicialmente na base, nas freqüências de 6000 e 8000 Hz (8, 9). O impacto funcional da perda auditiva depende do grau da perda, assim como as freqüências afetadas. Rebaixamento auditivo em 6000 e 8000 Hz têm pouco impacto na função auditiva. Entretanto, se este rebaixamento compromete as freqüências acima de 3000 Hz, há uma probabilidade maior da compreensão de fala estar prejudicada. Se o comprometimento auditivo for nas freqüências abaixo de 3000 Hz a compreensão estará certamente prejudicada, por ser uma área importante na compreensão (10).

Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo verificar a ocorrência de emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente (EOAT), em pacientes portadores de RB, submetidos a tratamento quimioterápico com carboplatina.

CASUÍSTICA E MÉTODO

Este estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo- Escola - Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), processo nº 0525/04.

Os indivíduos foram encaminhados do Instituto de Oncologia Pediátrica (IOP) - Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer (GRAAC) da UNIFESP - EPM para o setor de audiologia clínica da disciplina de distúrbios da audição. Os participantes deveriam seguir rigorosamente os critérios de elegibilidade para a composição da amostra, tais como:

- Indivíduos que estivessem sido atendidos no IOP com diagnóstico RB.
- Indivíduos com curva timpanométrica do tipo A bilateralmente.
- Indivíduos que não apresentassem história de perda auditiva na família.
- Indivíduos que tivessem sido submetidos a tratamento quimioterápico com carboplatina.

A avaliação foi iniciada após o término do tratamento quimioterápico. O protocolo utilizado no IOP nestes sujeitos foi de quatro a seis ciclos de carboplatina (560mg/ m²/ ciclo) com intervalos de 21 dias entre eles.

Foram avaliados 18 pacientes com idades entre nove meses a nove anos de idade sendo oito do sexo masculino e 10 do sexo feminino.

Em um estudo inicial foi proposto uma avaliação audiológica composta de audiometria e registro das EOA,

no entanto, observou-se que seria inviável aplicar todos estes procedimentos, visto que estes sujeitos compareciam ao ambulatório de distúrbios da audição após a realização do exame de fundo de olho o qual geralmente é feito com sedação. Desta forma, optou-se por realizar um exame que não dependesse da resposta do sujeito e que tivesse um período mais curto de avaliação.

Registro das EOAT

O registro das EOAT foi realizado em cabina tratada acusticamente utilizando o equipamento ILO 92 da *Otodynamics*, conectado a um computador *ACERMATE 486*. Os sujeitos foram acomodados no colo dos pais e/ou responsável e em seguida adaptada a sonda no meato acústico externo, em cada orelha a ser testada. Para o registro das EOAT foi apresentado estímulo clique não-linear com janela de análise de 12 ms, utilizando o programa "QuickScreen". Em cada testagem foram apresentados blocos de 260 estímulos. As respostas foram analisadas nas bandas de frequências de 1000, 1500,

2000, 3000, e 4000 Hz. A condição do exame considerada adequada foi da intensidade do estímulo entre 75 e 80 dB pe NPS; estabilidade do estímulo igual ou superior a 70%; presença de resposta quando a reprodutibilidade geral e por banda de frequência estivesse igual ou superior a 50% e quando a relação sinal/ruído por banda de frequência estivesse superior ou igual a 3 dB NPS em pelo menos 2000, 3000 e 4000 Hz.

Análise estatística

Para este trabalho, foi aplicado teste de Análise de Variância (ANOVA), pois foi considerado o mais adequado segundo as variáveis deste estudo. Foi adotado para este trabalho um nível de significância de 0,05 (5%).

RESULTADOS

A seguir serão apresentados Gráficos e Tabelas, elaborados a partir das medidas-resumo e ANOVA.

Tabela 1. Medidas - resumo e resultado da análise inferencial dos níveis de resposta para as bandas de frequências. - kHz - Kilo Hertz.

| Bandas de Frequências | 1 kHz | 1,5 kHz | 2 kHz | 3 kHz | 4 kHz |
|-----------------------|-------|---------|---------|-------|-------|
| Média | 5,92 | 9,00 | 14,00 | 15,94 | 14,06 |
| Mediana | 4 | 9 | 15 | 17,5 | 13,5 |
| Desvio Padrão | 6,32 | 7,55 | 6,32 | 5,76 | 7,23 |
| Mínimo | -2 | 0 | 3 | 6 | 3 |
| Máximo | 26 | 28 | 31 | 29 | 27 |
| Tamanho | 25 | 33 | 36 | 36 | 36 |
| Limite Inferior | 3,44 | 6,42 | 11,94 | 14,06 | 11,69 |
| Limite Superior | 8,40 | 11,58 | 16,06 | 17,83 | 16,42 |
| p-valor | | | <0,001* | | |

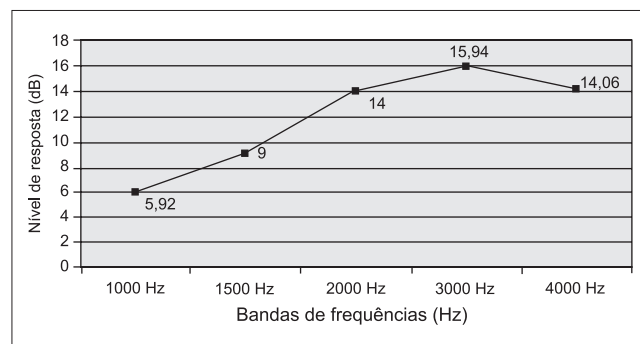


Gráfico 1. Distribuição das médias dos níveis de resposta das EOAT para as bandas de frequências. - EOAT - Emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente.

Tabela 2. Medidas-resumo e resultados da análise inferencial dos níveis de resposta para as bandas de frequências segundo o lado da orelha - kHz - Kilo Hertz.

| Bandas de Frequências | Média | Mediana | Desvio Padrão | Mínimo | Máximo | Limite Inferior | Limite Superior | p-valor |
|-----------------------|----------|---------|---------------|--------|--------|-----------------|-----------------|---------|
| 1 kHz | OD 6,75 | 4 | 7,14 | 0 | 26 | 2,71 | 10,79 | 0,540 |
| | OE 5,15 | 3 | 5,65 | -2 | 16 | 2,08 | 8,23 | |
| 1,5 kHz | OD 9,88 | 9 | 7,95 | 0 | 28 | 6,10 | 13,66 | 0,498 |
| | OE 8,06 | 9 | 7,23 | 0 | 23 | 4,52 | 11,61 | |
| 2 kHz | OD 14,00 | 14,5 | 6,36 | 6 | 31 | 11,06 | 16,94 | 1,000 |
| | OE 14,00 | 15 | 6,46 | 3 | 26 | 11,01 | 16,99 | |
| 3 kHz | OD 16,17 | 18 | 5,02 | 6 | 23 | 13,85 | 18,49 | 0,821 |
| | OE 15,72 | 16 | 6,56 | 8 | 29 | 12,69 | 18,75 | |
| 4 kHz | OD 13,67 | 12 | 7,36 | 3 | 27 | 10,27 | 17,07 | 0,752 |
| | OE 14,44 | 14 | 7,30 | 4 | 26 | 11,07 | 17,82 | |

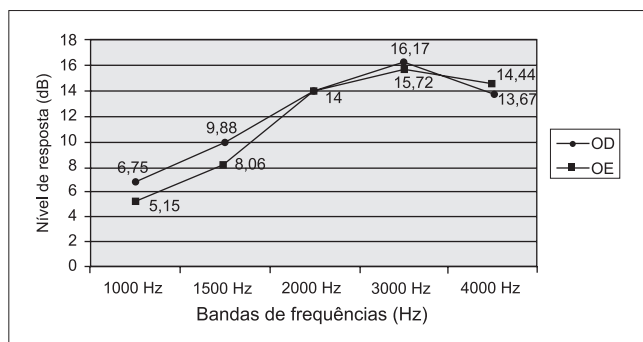


Gráfico 2. Distribuição das médias do nível de resposta para as bandas de frequências, segundo a variável lado da orelha. - EOAT - Emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente.

DISCUSSÃO

A análise dos dados demonstrou 100% da ocorrência das EOAT nas crianças de ambos os sexos. Pesquisas com carboplatina não demonstraram perda auditiva significativa após o seu uso (11, 12, 13, 14, 15). Estes achados são concordantes com os do presente estudo, visto que todos os sujeitos avaliados apresentaram presença de EOAT nas bandas de frequência avaliadas. No presente estudo os sujeitos avaliados não utilizaram cisplatina e desta forma não era esperado a presença de perda auditiva.

Muitos estudos que pesquisam a ototoxicidade de quimioterápicos foram realizados com a cisplatina. Porém, a partir dos anos 80 a carboplatina foi inserida nestas pesquisas. Em grande maioria, os artigos demonstram para maiores pesquisas com o uso de cisplatina em decorrência provável de sua toxicidade, assim como demonstram os estudos (16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24).

A ocorrência de perda auditiva nas frequências de 4000, 6000 e 8000 Hz foram demonstradas em sujeitos que fizeram uso de carboplatina (25, 26). Entretanto nesta pesquisa, com a utilização das EOAT, que possibilitam o registro de resposta até a banda de frequência de 4000 Hz, não se observou comprometimento das células ciliadas externas. Este achado por estar relacionado a limitação do procedimento utilizado no método deste trabalho, visto que as frequências de 6000 e 8000 Hz não puderam ser avaliadas nestes casos. A utilização das EOA por produto-distorção e audiometria em frequências altas, poderia identificar alterações em frequências mais altas.

Estudos comparativos entre a ototoxicidade da cisplatina e carboplatina observaram perda auditiva nas frequências de 4000, 6000 e 8000 Hz em sujeitos que receberam cisplatina, o que não foi observado quando

utilizado a carboplatina como agente antineoplásico (27, 28).

A literatura tem apontado evidências de que a cisplatina tem efeito ototóxico maior do que a carboplatina. Desta forma, a carboplatina parece não afetar ou de forma menos agressiva as estruturas da cóclea, mostrando-se como um agente antineoplásico menos tóxico.

No presente estudo pode-se verificar que as bandas de frequência de 1000 a 4000 Hz não foram afetadas com o tratamento utilizando a carboplatina. Estudos longitudinais demonstraram que indivíduos com perda auditiva que acometem frequências abaixo de 3000 Hz, apresentam prejuízos significativos na conversação. O tratamento em crianças com RB utilizando protocolos de tratamento com quatro a seis ciclos de carboplatina, com doses de 560 mg/m² e com intervalos de 21 dias entre eles, não comprometeram a audição social das crianças estudadas (21).

CONCLUSÃO

A ocorrência de 100% das EOAT demonstrou que a carboplatina não provocou alterações das células ciliadas externas da cóclea, nas bandas de frequências estudadas e que as EOAT por ser um procedimento rápido, objetivo e fácil de ser testado, pôde ser utilizado como um instrumento de avaliação neste tipo de população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Deegan WF. Novas estratégias para tratamento de retinoblastoma. *Ophthalmology Times International*, 2004, 8 (2):27-31.
- Kingston JE, Hungerford JL, Madreperla SA. Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*, 1996, 114:1321-1328.
- Skinner R, Pearson ADJ, Ameddine HA, Mathias DB, Craft AW. Ototoxicity of cisplatin in children and adolescents, 1990, *Br J Cancer*, 61:927-31.
- Northern JL, Dows MP. *Audição na infância*. 5º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
- Laurell G, Jungnelius U. High dose cisplatin treatment: Hearing loss and plasma concentrations. *Laryngoscope*, 1990, 100: 724-34.
- Brock, PR, Bellman SC, Yeomans EC, Pinkerton CR ,

- Pritchard J. Cisplatin Ototoxicity in children: a practical grading system. *Medical and Pediatric Oncology*, 19:295-300, 1991.
7. Jacob LCB; Aguiar FP; Tomiasi AA; Tchoeke SN; Bitencourt RF. Monitoramento na ototoxicidade. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 2006, 72 (6): 836-844.
8. Aguilar-Markulis, Beckley S, Priori R, Mettlin C. Auditory toxicity effects of long-term cis-diamminedichloroplatinum. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1981, 89:275-82.
9. Von Der Hulst JAM, Dreschler WA, Urbanus NAM. High-frequency audiometry in prospective clinical research of ototoxicity due to platinum derivatives. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1988, 97:133-7.
10. Meyers FJ, Welborn J, Lewis JP, Flynn N. Infusion carboplatin treatment of relapsed and refractory acute leukemia: evidence of efficacy with minimal extramedullary toxicity at intermediate doses. *Clin Oncol*, 1989, 7:173-8.
11. Evans BD, Raju KS, Calvert AH, Harland AH, Wiltshaw E. Phase II study of JM8, a new platinum analog, in advanced ovarian carcinoma. *Cancer Treat Rep*, 1983, 67: 997-1000.
12. Kennedy ICS, Fitzharris BM, Colls BM, Atkinson HC. Carboplatin is ototoxic. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2004, 26: 232-4.
13. Bauer FP, Westhofen M, Kehrl W. The ototoxicity of the cytotoxic drug carboplatin in patients with head-neck tumors. *Laryngorhinootologie*, 1992, 71:412-5.
14. Calvert, AH, Harland SJ, Newell DR, Siddik ZH, Jones AC, McElwain TJ et al. Early clinical studies with cis-diammine-1, 1-cyclobutane dicarboxylate platinum II. *Cancer Chemother. Pharmacol*, 1982, 9 : 140-7.
15. Castello MA, Clerico A, Deb G, Fidani P, Donfrancesco A. High dose carboplatin in combination with etoposide for childhood tumors. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1990, 12: 297-300.
16. Kalamark P, Freeman L, Higby DJ, Wallace J, Sinks LF. Clinical response and toxicity cis-Dichlorodiammineplatinum (II) in children. *Cancer Treatment Reports*, 1977, 61(5): 835-39.
17. Helson L., Okonkwo E, Anton L, Cvitkovic E. Cis-platinum ototoxicity. *Clin Toxicol*, 1978, 13(4):469-478.
18. Paz MI, Codjambossis AD, Pinto UA. Emissiones otoacústicas em la detección precoz de ototoxicidad inducida por cisplatina. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeça Cuello*, 2000, 60:7-13.
19. Brown RL, Nuss RC, Patterson R, Irey J. Audiometric monitoring os cis-platinum ototoxicity. *Gynecologic Oncology*, 1983, 16(2): 254-62.
20. Von Hoff DD, Schilsky R, Reichert CM, Reddick RL, Rozencweig M, Young RC, Muggia FM. Toxicity effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in man. *Cancer Treatment Reports*, 1979, 63(9-10): 1527-31.
21. Freilich, RJ, Kraus DH, Budnick AS, Bayer LA, Finlay JL. Hearing loss in children with brain tumors treated cisplatin and carboplatin-based high-dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue. *Med Pediatr ONCOL*, 1996, 71:1039-42.
22. Dishtchekenian A, Iório MCM, Petrilli AS, Azevedo MF. Acompanhamento Audiológico de pacientes com osteossarcoma submetidos a quimioterapia com cisplatina. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 2000, 66(6):580-90,.
23. Iório MCM, Dishtchekenian A, Garcia AP Petrilli AS. Ototoxicity of cisplatin in osteossarcoma patients. 12th American Academy of Audiology Annual Convention 2000; Chicago. *Annals. Chicago* 200. p. 146.
24. Domenico ML. Programa de monitoramento auditivo em portadores de osteossarcoma submetidos a tratamento quimioterápico com cisplatina. São Paulo, 2003 (Dissertação de Mestrado - Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina).
25. 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, 31(8):12-25.
26. Leyraz S, Ohnuma T, Laussus M, Holland JF. Phase 1 study of carboplatin in patients with advanced cancer intermittent intravenous bolus, and 24-hour infusion. *J Clin Oncol*, 1985, 3: 1385-92.
27. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG. Treatment of retinoblastoma with vincristine and carboplatin. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 2019-2025.
28. Adams M, Kerby IJ, Rocker I, Evans A, Johansen K, Franks CR. A comparison of the toxicity and efficacy of cisplatin and carboplatin in advanced ovarian cancer. *Acta Oncol*, 1989, 28: 57-60.