

Audiometria Tonal e Emissões Otoacústicas-Produtos de Distorção em Pacientes Tratados com Cisplatina

Exams of tonal audiometry and otoacoustic emissions-product of distortion in patients treated with cisplatin

*Elizabeth Oliveira Crepaldi de Almeida**, *Cláudia Barsanelli Costa***,
*Silvana Rodrigues Trindade de Oliveira***, *Mariene Terumi Hidaka Umeoka****.

* Doutora em Educação (Professora da Faculdade de Fonoaudiologia da PUC-Campinas).

** Graduanda de Fonoaudiologia (Estudante).

*** Mestranda em Distúrbios do Desenvolvimento (Coordenadora do Curso de Fonoaudiologia da PUC-Campinas).

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Campinas

Endereço para correspondência: Avenida Maria Martin Ottononi, 210 – Condomínio Terras de Santana – Jardim Califórnia – Jacareí / SP CEP 12306-700.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RAI0 em 19/8/2006 e aprovado em 8/9/2006 18:46:21.

RESUMO

- Introdução:** Na literatura pesquisada encontramos inúmeros relatos de substâncias ototóxicas, com a capacidade de lesar a orelha interna levando a uma perda parcial ou total da função coclear e ou vestibular. A cisplatina é um agente quimioterápico empregado no tratamento de vários tipos de câncer e apresenta ototoxicidade comprovada.
- Objetivo:** Realizar avaliação audiológica por meio de audiometria tonal e emissões otoacústicas produto de distorção.
- Casística e Método:** Foram avaliados 8 pacientes com idade variando de 5 a 27 anos. Estes pacientes tiveram câncer entre 6 meses a 13 anos de idade, sendo 4 do sexo masculino e 4 do sexo feminino.
- Resultados:** Observou-se perda auditiva em 5 pacientes (62,5%) a partir da frequência de 6 kHz. Na análise estatística (Kappa) houve predileção quanto ao lado afetado, sendo maior acometimento na orelha direita. Houve concordância entre a audiometria tonal limiar e emissões otoacústicas produtos de distorção. Três pacientes queixaram-se de zumbido e uma paciente apresentou alteração nas frequências da fala (1, 2 kHz). Não houve diferença estatística em relação à idade, sexo e dose da droga.
- Conclusão:** As emissões otoacústicas podem ser usadas como complemento à avaliação audiométrica. Devem-se traçar protocolos terapêuticos em equipe multidisciplinar para atingir a cura com a máxima qualidade de vida.
- Palavras-chave:** audiometria, audição, cisplatino.

SUMMARY

- Introduction:** In the literature researched we found countless reports of ototoxic substances, capable of inner ear lesion, with partial or total coclear and or vestibular loss of function. The cisplatin is a chemotherapeutic agent used in the treatment of some types of cancer and it has corroborated ototoxicity.
- Aim:** The aim of this report was to make an audiological evaluation by tonal audiometry, acoustic immittance and otoacoustic emissions-distortion product.
- Method:** 8 patients who had used cisplatin and are cured of cancer, age between 5 to 27 years old. These patients had cancer between 6 months to 13 years old, 4 were male and 4 female.
- Results:** It was observed hearing loss in 5 patients (62,5%), beginning at 6 kHz. The statistics analysis presented a predilection for the affected side, higher in the right ear. Distortion product otoacoustic emission (DPOAE) showed similar results with the tonal audiometry. Three patients complained about tinnitus and 1 patient presented alteration in speech frequencies (1, 2 kHz). No statistical difference in relation to age, sex and dose of the drug was found.
- Conclusion:** The otoacoustic emissions can be used as a complementary tool to the audiometric evaluation. Must be developed a therapeutically protocol in a multidisciplinary team to reach the cure with the maximum quality of life.
- Key words:** audiometry, hearing, cisplatin.

INTRODUÇÃO

Pacientes tratados com Cisplatina podem apresentar alterações auditivas após seu uso. Há relatos de zumbido, perda auditiva e alterações na fisiologia da orelha interna (1,2,3,4,5). O grau de severidade depende da predisposição individual, dose, duração do tratamento, via de administração, modo de administração e idade (6,7,8,9). A lesão inicial ocorre nas células da espira basal da cóclea, comprometendo as células ciliadas externas (10), leva a perda auditiva bilateral neurossensorial, geralmente simétrica e afeta as altas frequências - 4.000 Hz a 8.000 Hz; mas, com o acúmulo de doses, pode progredir para as frequências da fala (1,11,12,13,14).

A presença de uma energia acústica produzida na orelha interna de forma espontânea ou em resposta a um estímulo sonoro foi constatada por KEMP (15). Essa energia foi denominada emissões otoacústicas. Quando presentes, representam um forte indicativo de função coclear normal ou próxima do normal, tornando-se assim uma ferramenta indispensável na avaliação objetiva das deficiências auditivas sensorioneurais (16), desta forma, atuar no monitoramento e até prevenção de danos por agentes ototóxicos (17,18).

O produto de distorção surge da incapacidade da cóclea em amplificar de forma linear dois estímulos diferentes, ocorrendo uma intermodulação que resulta em um produto de distorção ($2f_1 - f_2$) (19,20,21). Através das EOAPD, pode-se avaliar a função coclear de forma objetiva e em pequenas frações, desde a espira basal até a espira apical, por meio da variação das frequências dos estímulos (16,22). A principal vantagem deste método é a especificidade de frequência (23).

OBJETIVO

Investigar a audição por meio da audiometria tonal convencional, imitanciometria e das emissões otoacústicas - produto de distorção em pacientes que fizeram o uso de cisplatina e estão curados de câncer.

CASUÍSTICA E MÉTODO

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Protocolo 620/05.

Participaram deste estudo pacientes que utilizaram cisplatina e estão curados de câncer, e por livre demanda procuraram a Clínica de Fonoaudiologia da PUC- Campinas. Foram avaliados 8 pacientes com idade variando de 5 a 27

anos no período de março a junho de 2006. Estes pacientes tiveram câncer entre 6 meses a 13 anos de idade, sendo 4 do sexo masculino e 4 do sexo feminino. Foram excluídos da pesquisa, pacientes que apresentavam alterações de orelha externa e orelha média.

Procedimentos

Aplicou-se um questionário para coleta de informações referentes à presença ou ausência de queixa auditiva, ao passado otológico do paciente e de possíveis variáveis que pudessem interferir na análise dos resultados obtidos nas avaliações audiológicas: tempo de utilização da droga, dosagem ministrada, idade do início e fim do tratamento.

Inspeção do meato acústico externo - verificou-se a presença ou não de impedimentos para a realização de avaliação auditiva.

Audiometria Tonal limiar convencional (Audiômetro AC 40 Interacoustics) - detecção dos limiares tonais de audibilidade, por via aérea, nas frequências de 0,25; 0,5; 1;2; 3; 4; 6; 8 kHz. Na presença de perda auditiva - limiares acima de 25dB (24,25), a obtenção dos limiares tonais por via óssea, no intervalo de frequências de 0,5 à 4kHz.

Medidas da imitância acústica (Equipamento AZ-7 Interacoustics) - nos pacientes que a imitanciometria revelava condições normais da orelha média, procediam-se às investigações com as emissões otoacústicas

Emissões otoacústicas por produto de distorção (ILO292 - Otodynamics) - foram analisadas as respostas das EOAPD em relação Sinal/Ruído, considerando o critério: **presente** - respostas de sete a nove frequências; **presente parcial** - respostas de quatro a seis frequências e **ausente** - respostas de zero a duas frequências. Estas categorias de análise foram utilizadas também no estudo de CARVALHO, 2004 (20).

Análise Estatística

Foram utilizados testes estatísticos Kappa - PINHO, 2006 (26), teste Exato de Fisher AGREST, 1990 (27); WOOLSON, 1987 (28) e Teste de Significância de Regressão Logística DAVID; LEMESHOW, 1989 (29).

RESULTADOS

Ver Tabela 1.

Tabela 1. Pacientes do estudo em: idade atual, dose de cisplatina, tempo de quimioterapia e idade que iniciou o tratamento.

Paciente	Idade	Dose de cisplatina	Tempo de quimioterapia	Idade início do tratamento	número de ciclos
1	19 anos	480 mg/m ²	2 anos	13 anos	4 ciclos a cada 6 semanas
2	8 anos	200 mg/m ²	6 meses	6 meses	2 ciclos a cada 9 semanas
3	10 anos	300 mg/m ²	4 meses	1 ano	3 ciclos a cada 3 semanas
4	27 anos	400mg/m ²	4 meses	13 anos	4 ciclos a cada 6 semanas
5	11 anos	200 mg/m ²	1 ano	1 ano	2 ciclos a cada 9 semanas
6	20 anos	360mg/m ²	2 anos	2 anos	4 ciclos a cada 3 semanas
7	22 anos	480mg/m ²	2 anos	12 anos	4 ciclos a cada 3 semanas
8	19 anos	480mg/m ²	2 anos	8 anos	4 ciclos a cada 3 semanas

Comparação entre as Orelhas

A Tabela 2 mostra a média dos resultados dos limiares tonais, em dB NA, obtidas nos testes da orelha direita e orelha esquerda, após tratamento.

Avaliação do comportamento das orelhas com alteração auditiva em relação às freqüências acometidas

Observou-se um predomínio de perdas auditivas para freqüências agudas (4 kHz, 6 kHz, 8 kHz) nas orelhas acometidas, conforme mostra a Tabela 3.

Comparação dos resultados obtidos com os produtos de distorção e a audiometria tonal limiar (atl)

Ver Tabela 4.

3.5 Avaliação dos fatores de influência

Dividiu-se os achados entre as orelhas direita e esquerda, conforme mostra as Tabelas 5 e 6 na possível interferência da dose e idade nos resultados audiométricos.

Não há diferenças entre dosagem e idade nos pacientes com e sem alteração. Para verificar a diferença de idade foi utilizado o teste Exato de Fisher e para as diferenças na dosagem, aplicou-se o teste de significância de regressão logística (Tabela 7).

De acordo com o p-valor do teste (19,64%), não há diferenças significativas entre as idades dos pacientes com alterações e os sem alterações (Tabela 8 e 9).

De acordo com o p-valor do teste Exato de Fisher, não há diferenças significativas na alteração e não alteração entre homens e mulheres.

Tabela 2. Comparação entre as orelhas na média de cada freqüência.

Freqüência	Média OD	Média OE	Kappa
0,25 kHz	11,25	6,25	0,13
0,5 kHz	9,37	5,0	0,18
1 kHz	11,87	11,25	0,33
2 kHz	13,12	13,12	0,33
3 kHz	16,87	18,75	0,50
4 kHz	27,50	21,25	0,47
6 kHz	50,62	48,75	0,49
8 kHz	48,12	48,12	0,37

Aceita-se que não há diferenças quando o valor de Kappa está próximo de 1, em geral, considera-se próximo de 1 valores maiores do que 0,75.

Tabela 3. Número de orelhas acometidas por freqüência.

Freqüência	Número de orelhas
0,25 kHz	-
0,5 kHz	1
1 kHz	2
2 kHz	2
3 kHz	3
4 kHz	6
6 kHz	10
8 kHz	10

Tabela 4. Comparação global entre audiometria tonal limiar (ATL) e produtos de distorção (EOAPD) de 1 kHz a 6 kHz.

Participante	ATL		EOAPD	
	OD	OE	OD	OE
1	Alterado	Alterado	Presente	Presente
2	Normal	Normal	Presente	Presente
3	Alterado	Alterado	Ausente	Ausente
4	Alterado	Alterado	Presente	Presente
5	Normal	Normal	Presente	Presente
6	Alterado	Alterado	Presente parcial	Presente
7	Normal	Normal	Presente	Presente
8	Alterado	Alterado	Presente	Presente

Tabela 5. Avaliação da média de dose e idade para os indivíduos com e sem alteração na orelha direita.

	Médias sem alteração	Média com alteração	p	Resultado
Dose (mg)	293,33 mg/m ²	404 mg/m ²	0,286	Não há diferença
Idade (anos)	4,53	7,4	0,1964	Não há diferença

Tabela 6. Avaliação da média de dose e idade para os indivíduos com e sem alteração na orelha esquerda.

	Médias sem alteração	Média com alteração	p	Resultado
Dose (mg)	293,33 mg/m ²	404 mg/m ²	0,286	Não há diferença
Idade (anos)	4,53	7,4	0,1964	Não há diferença

Tabela 7. Alteração auditiva de acordo com a idade.

	< 10	11-15	16-20	21-25	26-30	TOTAL
Sem alteração	1	1	0	1	0	3
Com alteração	1	0	3	0	1	5
Total	2	1	3	1	1	8

Teste Exato de Fischer - Valor Tabelado=0.0357 / p-Valor=0.1964

Tabela 8. Alteração auditiva em relação à distribuição dos sexos - orelha direita.

Sexo	Feminino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Com alteração	4	100%	1	25%	5	62,5%
Sem alteração	-	-	3	75%	3	37,5%
Total	4	100%	4	100%	8	100%

Teste Exato de Fisher - valor tabelado = 0.0714 / p-Valor = 0.1429

Tabela 9. Alteração auditiva em relação à distribuição dos sexos - orelha esquerda

Sexo	Feminino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Com alteração	4	100%	1	25%	5	62,5%
Sem alteração	-	-	3	75%	3	37,5%
Total	4	100%	4	100%	8	100%

Teste Exato de Fisher - valor tabelado = 0.0714 / p-Valor = 0.1429

DISCUSSÃO

As médias obtidas entre as orelhas direita e esquerda, após tratamento, apresentaram diferença estatística (Kappa), houve predileção no acometimento auditivo pelo lado direito, embora em algumas frequências e em alguns pacientes a perda auditiva tenha sido simétrica. As perdas auditivas foram bilaterais e simétricas em 5 pacientes (62,5%). Assim, das 16 orelhas avaliadas obteve-se 10 orelhas (62,5%) com alterações dos limiares auditivos. O estudo mostrou que houve comprometimento auditivo em 62,5% dos pacientes na audiometria convencional. O predomínio do comprometimento foi nas frequências agudas que não envolvem a área de fala. Apenas 1 paciente apresentou alteração nas frequências da fala (1,2 kHz). Estes achados foram concordantes com as pesquisas de BENSADON,1998 (1); DISHTCHEKENIAN *et al*, 2000 (11) ; GARCIA *et al*,2003 (13) e KNIGHT *et al*, 2005 (14).

Dentre os 08 pacientes atendidos 03 apresentaram queixa de zumbido, o que não é mais um sintoma transitório embora subjetivo. É um achado possível em pacientes em uso de drogas ototóxicas (14). De acordo com estudos de BENSADON,1998 (1), o zumbido desencadeado pela cisplatina, para a maioria dos pacientes é um sintoma transitório. Nos trabalhos de ZOCOLI *et al*, 2003 (4) quase metade dos pacientes apresentou zumbido até o final do tratamento.

A dose de cisplatina utilizada durante todo o tratamento variou entre 200 mg/m² a 780 mg/m², a média da dose utilizada nos 8 pacientes foi 362 mg/m². O tempo de quimioterapia variou de 4 meses a 2 anos. As doses quimioterápicas foram ministradas num intervalo de 1 a 9 semanas. A dose de cisplatina foi menor e mais fracionada em 2 pacientes sem alteração auditiva que fizeram tratamento ainda bebês. Não obtivemos significância estatística para dose de droga. Apesar da não significância estatística, os achados vão de encontro com os estudos de

DRESCHLER *et al*, 1989 (6); PODOSHIN, L *et al*, 1989 (7); SAKAMOTO *et al*, 2000 (8); GODOFREDO, 2001 (9) PAZ *et al*, 2000 (12), que constataram que doses fracionadas afetam menos a audição do que quando é dada dose única. A predisposição familiar e a susceptibilidade individual também podem levar a perda de audição, dado também encontrado nos estudos de SILVA *et al*, 2000 (18) e FENIMAN, 2001 (30).

Observou-se que os resultados obtidos no exame de EOAPD foram concordantes aos encontrados na audiometria tonal como em AZEVEDO, 2003 (19).

O diagnóstico precoce do desenvolvimento de uma perda auditiva tem importância significativa na revisão dos protocolos terapêuticos aplicados; para fins de manutenção da qualidade da comunicação dos pacientes, como também a deficiência auditiva diminui a possibilidade de empregabilidade na vida adulta. Assim, torna-se fundamental traçar protocolos terapêuticos em equipe multidisciplinar, para atingir a cura com a máxima qualidade de vida.

CONCLUSÃO

Conclui-se que houve predileção quanto ao lado afetado, maior acometimento do lado direito. As perdas são simétricas em ambas orelhas. O acometimento auditivo teve predomínio nas frequências acima de 6 kHz. Houve concordância entre a audiometria tonal limiar e emissões otoacústicas produtos de distorção.

Sugere-se que o protocolo de avaliação audiológica deva ser composto por entrevista, meatoscopia, audiometria tonal limiar convencional, audiometria de altas frequências, medidas da imitância acústica e emissões otoacústicas antes, durante e pós-tratamento para adequada mensuração do grau e momento do acometimento auditivo. Como o exame de emissões otoacústicas é de fácil execução, não invasivo e rápido, pode ser utilizado durante o tratamento, e ser realizado com o paciente dormindo, debilitado e em qualquer idade.

Assim como a cisplatina, existem vários outros quimioterápicos novos que devem ser monitorados, dessa forma pode-se avaliar além da eficácia, o custo benefício e se necessário a substituição por outro equivalente.

AGRADECIMENTOS

À Dra Maria José Mastellaro, à Dra. Rosana Ribeiro, ao Dr. Luis Henrique Chechinato Costa, pelas importantes sugestões.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bensadon RL. Estudo Clínico e Audiológico da Ototoxicidade da Cisplatina - comparação entre os exames de audiometria tonal convencional, audiometria de altas frequências e emissões otoacústicas. São Paulo, 1998, p.100,(tese de Doutorado- Faculdade de Medicina - Otorrinolaringologia da Universidade de São Paulo).
2. Liberman PH, Schutz C, Pedalini ME, Gomes MV, Antonelli C. Monitorização auditiva em crianças portadoras de retinoblastoma: relato de 2 casos. Hospital do Câncer A.C. Camargo, 2002.
3. Bitencourt RF. Avaliação Audiológica em indivíduos expostos a agentes quimioterápicos. Paraná, 2003, p.138, (tese de Mestrado - Faculdade de Fonoaudiologia da Universidade Tuiuti).
4. Zocoli R, Reichow SL, Zocoli AMF. Emissões otoacústicas x Cisplatina: detecção precoce da ototoxicidade em pacientes oncológicos. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, 2003, 69: 222-5.
5. Antunes LMG, Bianchi MLP. Antioxidantes da dieta como inibidores da nefrotoxicidade induzida pelo antitumoral cisplatina. Revista de Nutrição, 2004, 17:89-96.
6. Dreschler WA, Rjam VDH, Tange RA, Urbanus NAM. Role of high frequency audiometry in early detection of ototoxicity. Audiology, 1989, 28:211-20.
7. Podoshin L, Fradis M, Pavis JB. Ototoxicidade das gotas tóxicas em pacientes com otite média crônica. Journal of Laryngology and Otology Israel, 1989.
8. Sakamoto M, Kaga K, Kamio T. Extended high-frequency ototoxicity induced by the first administration of cisplatin. Otolaryngol Head Neck Surg., 2000, 122 (6): 828-33.
9. Godofredo CB, Borges RHM, Baraúna GN. Ototoxicidade causada pela cisplatina em crianças. Estudo retrospectivo. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, 2001, 67: 292-5.
10. Hyppolito MA et al. Otoproteção da amifostina aos efeitos ototóxicos da cisplatina: estudo em cobaias albinas por emissões otoacústicas produtos de distorção e microspia eletrônica de varredura. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, 2005, 71:168-73.
11. Dishtchekian A et al. Monitorização Auditiva na Ototoxicidade. In: BARROS et al. Fonoaudiologia em Cancerologia. Fundação Oncocentro de São Paulo - Comitê de Fonoaudiologia em Cancerologia, 2000, p260-9.

12. Paz I, Codjambassis D, Pinto U. Emissiones Otoacústicas em la detección precoz de ototoxicidad inducida por cisplatino. *Rev. Otorrinolaringol. CIR Cabez Cuello*, 2000 (60): 7-13.
13. Garcia AP, Iório MC, Petrilli AS. Monitoramento da audição de pacientes expostos à cisplatina. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 2003, 69: 215-21.
14. Knight KRG, Draemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, 23 (34):8588-96.
15. Kemp DT. Stimulates acoustic emissions from within the human auditory system. *Journal of the Acoustical Society of America*, 1978, 64: 1386-91.
16. Lopes Filho O, Carlos RC. Emissões otoacústicas. In: Lopes Filho O, Rosimeire CC. *Tratado de Fonoaudiologia*. São Paulo: Rocca, 1997, p.221-37.
17. Vallejo JC, et al. Detecção precoce da ototoxicidade usando emissões otoacústicas produto de distorção. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 2001, 67: 845-51.
18. Silva MLG, et al. In: Silva MLG, et al. *Quadros clínicos mais comuns*. Vol. III. Cap. 14. Série Otoneurológica. São Paulo: Ateneu; 2000. p.119-130.
19. Azevedo MF. Emissões Otoacústicas. In: FIGUEIREDO, MS (org). *Conhecimentos essenciais para entender bem Emissões Otoacústicas e BERA*. São José dos Campos: Pulso, 2003, p. 43-9.
20. Carvalho M. Limiares auditivos tonais em altas freqüências e emissões otoacústicas em portadores da desordem pigmentar do tipo vitiligo. São Paulo, 2004, p.114, (Tese de Mestrado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
21. Almeida EC, Araújo FCRS, Arroyo NL. Avaliação Audiológica do Recém-Nascido. In: Almeida EC, Modes LC. *Leitura do Prontuário - Avaliação e Conduta Fonoaudiológica com o Recém-Nato de Risco*. Rio de Janeiro: Revinter, 2005, p.72.
22. Munhoz MS, et al. Otoemissões Acústicas. In: Munhoz, et al. *Audiologia Clínica*. São Paulo: Editora Atheneu, 2000 ,p121-48.
23. Molini E, Ricci G, Alunn I, Simoncelli C. Otoacoustic distortion products in infants and adults: a comparative study. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 1998, 18 (2):74-82.
24. Davis H, Silverman RS. *Hearing and deafness*. 3ª ed. New Cork: Holt, Rinehart & Wilson: 1970.p.253-79.
25. Silman S, Silvernan CA. *Auditory diagnosis, principles and applications*. London: Singular Publishing Group: 1991. p.215-32.
26. Pinho JS, et al. Métodos para estimação de reprodutividade de medidas. Índices: Estatística Kappa Disponível em URL: <http://users.med.up.pt/joakim/intromed/estatisticakappa.htm>. Acesso em: 20 de junho de 2006.
27. Agresti A. *Categorical Data Analysis* John Wiley & Sons, 1990.
28. Woolson RF. *Statistical Methods for the analysis of Biomedical Dat*. ED. John Wiley & Sons, 1987.
29. David W, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. John Wiley and Sons, 1989.
30. Feniman MR. Remédio: droga ou salvação. *Jornal da USP - caderno opinião*. 03 a 09 de set, 2001.