



Monitoramento auditivo em adultos submetidos à quimioterapia com carboplatina

Auditory monitoring in adults undergoing chemotherapy with carboplatin

Monitoreo del oído en adultos sometidos a quimioterapia con carboplatino

*Priscila Ivanchuk Damian**
*Tatiane Almeida Valverde**
*Daiane Pereira Guimarães**
*Daniela Gil**

Resumo

Objetivo: Caracterizar a audição de pacientes adultos submetidos à quimioterapia com carboplatina por meio de exames audiológicos em dois momentos durante o tratamento quimioterápico. **Métodos:** Prospectivo e observacional. Participaram da pesquisa seis sujeitos adultos entre 53 e 59 anos e 11 meses, em tratamento quimioterápico com carboplatina submetidos a uma bateria de exames audiológicos. Os dados foram analisados por meio do teste ANOVA, teste z para proporções e Teste de Wilcoxon. O valor de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$). **Resultados:** Um aumento nos limiares auditivos foi observado, sobretudo nas frequências mais altas, porém não houve significância. Também foi observado aumento na relação sinal/ruído das emissões otoacústicas evocadas transientes e por produto de distorção, porém sem significância estatística. **Conclusão:** Não foram observadas mudanças estatisticamente significantes quanto aos limiares auditivos e as respostas das emissões otoacústicas, no entanto pode-se notar um aumento nos limiares audíveis, especialmente nas altas frequências, bem como aumento da amplitude de respostas nas emissões otoacústicas.

Palavras-chave: Perda auditiva; Audiometria; Carboplatina; Toxicidade.

Apresentação oral no 31º Encontro Internacional de Audiologia – EIA, em 28 de maio de 2016, em São Paulo - SP.

* Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Contribuição dos autores:

PID: elaboração do projeto de pesquisa, captação dos voluntários, realização dos exames, análise dos resultados, redação do artigo, submissão e trâmites do artigo;

TAV: captação dos voluntários, realização dos exames, análise dos resultados;

DPG: correção do projeto de pesquisa, captação dos voluntários, correção da redação do artigo;

DG: orientadora, elaboração e correção do projeto de pesquisa, trâmites de ética em pesquisa, supervisão dos exames, análise dos resultados, correção da redação do artigo e aprovação da versão final.

E-mail para correspondência: Priscila Ivanchuk Damian - priscila.ivanchuk@gmail.com

Recebido: 09/12/2016

Aprovado: 16/09/2017



Abstract

Purpose: To characterize the hearing of adult patients undergoing chemotherapy with carboplatin using two sequential audiological tests during chemotherapy treatment. **Methods:** Prospective and observational. The participants were six adult subjects between 53 and 59 years and 11 months, undergoing chemotherapy treatment with carboplatin subjected to a battery of audiological exams. Data were analyzed using the ANOVA test, z test for proportions and Wilcoxon signed-ranks test. The adopted significance was 5% ($p \leq 0.05$). **Results:** An increase in hearing thresholds was observed, particularly in the higher frequencies, but there was no significance. It was also observed an increase in the signal / noise ratio of transient evoked otoacoustic emissions and for distortion product, but without statistical significance. **Conclusion:** No statistically significant changes regarding the hearing thresholds and responses of otoacoustic emissions were observed, however it could be noted an increase in hearing thresholds, especially at high frequencies, as well as the increased amplitude on the responses in otoacoustic emissions.

Keywords: Hearing loss; Audiometry; Hearing loss; Carboplatin; Toxicity.

Resumen

Objetivo: Caracterizar la audición de pacientes adultos sometidos a quimioterapia con carboplatino a través de pruebas audiológicas dos veces durante la quimioterapia. **Métodos:** Estudio prospectivo observacional. Los participantes fueron seis sujetos adultos de entre 53 y 59 años y 11 meses, sometidos a quimioterapia con carboplatino sometido a una batería de pruebas audiológicas. Los datos se analizaron mediante la prueba de ANOVA, prueba z para proporciones y prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. La significancia fue del 5% ($p \leq 0,05$). **Resultados:** fueron observados un aumento de los umbrales de audición, en particular en las frecuencias más altas, pero no identificaron significación. También se observó un aumento de la relación señal / ruido de emisiones otoacústicas evocadas transitorias y productos de distorsión, pero sin significación estadística. **Conclusión:** Los cambios estadísticamente significativos con respecto a los umbrales de audición y las respuestas de las emisiones otoacústicas, fueron observadas sin embargo es posible que observe un aumento de los umbrales audibles, especialmente a altas frecuencias, así como una mayor gama de respuestas de las emisiones otoacústicas.

Palabras clave: Pérdida auditiva; Audiometría; Carboplatino; Toxicidad.

Introdução

As perdas auditivas podem apresentar diversas etiologias. Uma das possíveis causas de alterações nos limiares auditivos é o uso de medicamentos ototóxicos, tais como antibióticos, diuréticos de alça e alguns antineoplásicos. Esses medicamentos podem causar lesões nas células ciliadas do órgão de Corti, nas células vestibulares e estruturas auditivas no tronco encefálico, levando a perturbações transitórias e/ou definitivas da audição de acordo com a característica de cada fármaco^{1,2}. A perda auditiva induzida pelo uso de antineoplásicos geralmente é caracterizada por ser bilateral, simétrica e sensorineural, de caráter irreversível e definitivo³.

Dentre os antineoplásicos mais utilizados está a carboplatina (Platamine® CS, fabricante Pfizer, Bentley – Austrália), que é amplamente utilizada no tratamento quimioterápico de neoplasias malignas,

como os carcinomas de ovários de origem epitelial em estágio avançado, carcinoma de pequenas células de pulmão, carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço e também de carcinomas de cérvice uterino. A carboplatina é um quimioterápico de segunda geração, desenvolvida em 1981 a partir da cisplatina, com o objetivo de ser menos citotóxico que esta⁴. Estudos demonstraram que as reações adversas tais como alopecia, gastrotoxicidade, nefrotoxicidade, ototoxicidade, toxicidade muscular e zumbido, resultantes do uso da carboplatina eram inferiores em relação às da cisplatina, com exceção da mielossupressão que é mais frequente em pacientes em uso de carboplatina^{5,6,7}.

A ação da platina resulta em oxidação da célula, levando-a a um processo de alquilação, com inibição da síntese de DNA da célula tumoral a partir de ligações cruzadas entre as bases nitrogenadas de uma mesma molécula de DNA ou de moléculas

adjacentes, levando a célula tumoral à apoptose (morte celular)^{7,8}. Um estudo com cobaias⁹ revelou que tanto a cisplatina, quanto a carboplatina, ocasionam lesões ao tecido por meio de ligações cruzadas entre nucleotídeos de moléculas de DNA, levando a célula à apoptose, no entanto, esse efeito foi mais intenso nos grupos submetidos à cisplatina, indicando menor potencial ototóxico da carboplatina quando comparada à cisplatina. Pesquisas experimentais revelaram que fármacos ototóxicos derivados da platina acometem inicialmente a base da cóclea, que devido sua tonotopia, refletem primeiramente em alteração nos limiares auditivos das frequências mais altas^{10,11} além de poder acometer o gânglio, o nervo auditivo¹² e o colículo inferior no tronco encefálico¹³. Dados experimentais são importantes no que tange os rumos de pesquisas clínicas, sobretudo quanto à aplicabilidade e critérios de monitoramento auditivo em humanos.

Perante a fisiopatologia das lesões decorrentes do uso de ototóxicos observada em pesquisas experimentais, bem como observado empiricamente na clínica audiológica, o monitoramento auditivo de pacientes expostos a fármacos ototóxicos deve abranger a audiometria tonal liminar convencional (250 a 8.000 Hz) e vocal, audiometria de altas frequências, medidas de imitanciométrica, emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente (EOAT), emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção (EOAPD) e potencial evocado auditivo de tronco encefálico, como indicado pelas diretrizes de monitoramento auditivo da *American Speech-Language-Hearing Association* (ASHA), publicadas em 1994. As diretrizes de monitoramento auditivo da ASHA indicam, ainda, que seja realizado um aconselhamento antes do início do tratamento quimioterápico, no qual o paciente possa ser informado quanto às possíveis flutuações ou alterações auditivas, zumbido, alterações no equilíbrio, sensação de plenitude e potencialização dos riscos quando expostos a ruído. A ASHA recomenda que a primeira avaliação audiológica ocorra uma semana antes da primeira administração quimioterápica ou no máximo 24 horas após a primeira administração medicamentosa, e que as avaliações subsequentes sejam realizadas no prazo de 24 horas antes da administração da dose de platina, além de realizar avaliações audiológicas no terceiro, sexto, nono e décimo segundo meses após o término do tratamento¹⁴.

Uma pesquisa realizada com 13 indivíduos com idade entre sete e 20 anos, com diagnóstico de osteossarcoma e que foram submetidos a oito ciclos de quimioterapia com cisplatina, evidenciou achados audiológicos de aumento dos limiares nas altas frequências após a primeira administração de cisplatina e que as emissões otoacústicas transientes e produto de distorção tenderam a aumentar sua amplitude para em seguida diminuir. Ao final do tratamento todos os pacientes apresentaram perda auditiva nas frequências altas¹⁵.

Outro estudo realizado com 32 crianças que receberam doses de cisplatina, cisplatina e posteriormente carboplatina ou apenas carboplatina, mostrou que a audiometria de altas frequências e as EOAPD foi sensível às quedas nos limiares auditivos, que ocorreram inicialmente nas altas frequências¹⁶. A literatura também evidenciou que indivíduos tratados com quimioterápicos ototóxicos podem desenvolver perda auditiva após o término do tratamento e enfatizou a importância do seguimento audiológico após o tratamento quimioterápico^{17,18,19}. Em outro estudo, foi demonstrado que tanto a assistência otorrinolaringológica, quanto a audiológica desses pacientes são pouco frequentes²⁰.

Diante dos resultados encontrados na literatura, pode-se evidenciar a importância da realização de monitoramento auditivo em pacientes submetidos a tratamentos quimioterápicos com fármacos ototóxicos, visando um diagnóstico precoce de perturbações nos limiares auditivos e possibilitando melhora da qualidade de vida do indivíduo, pois medidas alternativas de procedimentos, revisão do tratamento e/ou dose medicamentosa ou até mesmo a reabilitação com aparelho de amplificação sonora individual, podem ser discutidas com as equipes médica e multiprofissional envolvidas no tratamento do paciente.

Devido à escassez na literatura de artigos com monitoramento auditivo em adultos submetidos a tratamentos quimioterápicos ototóxicos, sobretudo com carboplatina, esta pesquisa teve como objetivo caracterizar a audição dessa população por meio de uma bateria de exames audiológicos realizados em dois momentos durante o tratamento quimioterápico.

Métodos

Pesquisa observacional, prospectiva. Aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e pela Plataforma Brasil, CAAE 33383114.1.0000.5505, parecer nº 726.263. Os voluntários receberam informações sobre a pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A amostra foi recrutada do Centro de Oncologia Clínica e Experimental do ambulatório de Quimioterapia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e foi composta por seis indivíduos com idade entre 53 e 59 anos e 11 meses, sendo quatro do gênero masculino e dois do gênero feminino. Como critérios de inclusão o paciente deveria ter entre 18 anos a 59 anos e 11 meses e estar em tratamento quimioterápico com carboplatina. A associação com outros medicamentos sem potencial ototóxico não foi critério de exclusão, no entanto, os pacientes que foram submetidos à quimioterapia com cisplatina concomitantemente ou tiveram essa alteração durante os ciclos quimioterápicos, não entraram nessa amostra. Entre setembro de 2014 a outubro de 2015 foram selecionados 77 pacientes elegíveis para pesquisa, dos quais seis puderam participar das duas etapas da avaliação. Os demais não puderam iniciar ou completar as duas etapas por motivos, como: reagendamento da quimioterapia em horário não compatível com o atendimento audiológico, impossibilidade de locomoção até o ambulatório de audiologia, cansaço e fragilidade, desistências e/ou óbitos.

Os exames audiológicos foram realizados em dois momentos durante o tratamento quimioterápico. Todos os voluntários já haviam iniciado o protocolo de quimioterapia e não foi possível controlar em qual momento das doses o paciente estava quando iniciou a participação na presente pesquisa. A análise da saúde auditiva dos voluntários foi realizada considerando os resultados inter-paciente, sendo o primeiro exame a referência para o segundo exame do mesmo paciente. Os exames foram realizados no mesmo dia da sessão quimioterápica, imediatamente antes da administração do fármaco.

Na primeira consulta foi coletada a anamnese, para identificação de históricos otológicos ou queixas auditivas prévias. A inspeção do meato acústico externo foi realizada, e na presença de corpo estranho ou excesso de cerume, o paciente

foi encaminhado ao setor de otorrinolaringologia e um retorno era agendado após conduta médica.

A avaliação audiológica foi composta pelas medidas de imitância acústica (MIA) com a realização de timpanometria e pesquisa do limiar do reflexo acústico da via aferente contralateral; audiometria tonal liminar convencional (0,25 a 8 kHz); audiometria de altas frequências (10, 12 e 14 kHz); limiar de reconhecimento de fala (LRF); índice percentual de reconhecimento de fala (IPRF) e emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente (EOAT) e por produto de distorção (EOAPD).

O resultado da timpanometria garantia boa condição da orelha média para realização da audiometria e das emissões. O reflexo contralateral avalia as funções auditivas eferentes. Caso a timpanometria indicasse impossibilidade da realização dos demais exames o paciente era encaminhado ao setor de otorrinolaringologia e após conduta médica outra consulta audiológica era agendada. Após a realização do exame de medidas de imitância acústica (MIA), foram realizadas a audiometria tonal liminar convencional e audiometria de altas frequências em cabine acusticamente tratada, para a determinação dos limiares auditivos foi utilizado o audiômetro clínico da marca Otometrics, modelo Itera II, com calibração Padrão ANSI, utilizando fones supra aurais TDH 39 para a audiometria tonal convencional (0,25 a 8 kHz) e fones circumaurais para a aferição dos limiares das altas frequências (10, 12 e 14 kHz). Quando o limiar excedia 25 dB, a via óssea foi realizada entre as frequências de 0,50 a 4 kHz utilizando um vibrador ósseo na região mastoidea do paciente.

As emissões otoacústicas foram realizadas com o equipamento clínico Otodynamics ILO 92, com o paciente dentro da cabina acústica com uma sonda posicionada no meato acústico externo. Foi garantida boa condição para realização do exame, por meio da observação da estabilidade da sonda, reprodutibilidade e do ruído ambiental. As emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente (EOAT) foram obtidas nas bandas de frequências de 1, 2, 3 e 4 kHz e a amplitude de resposta deveria ser de 3 dB acima do ruído em pelo menos três destas bandas. As emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção (EOAPD) foram realizadas entre as frequências de 1 a 8 kHz, com intervalo de mil Hz entre as frequências e foram consideradas

presentes quando a resposta apresentou-se 6 dB acima do ruído.

Os exames audiológicos foram realizados nas duas consultas audiológicas, no mesmo dia de realização da sessão quimioterápica e imediatamente antes à administração do fármaco. Os sujeitos dessa amostra tiveram ciclos do protocolo de quimioterapia com intervalo que variaram entre uma a duas semanas, a critério médico, e os exames audiológicos foram realizados nos ciclos concomitantes.

Na presente pesquisa, foi realizada uma análise quantitativa dos dados, tendo sido obtidas as médias, desvios-padrão e modelos estatísticos para interpretação dos dados. A audiometria e as emissões otoacústicas (transientes e por produto de distorção) foram interpretadas por meio da Análise de Variância (ANOVA) de duas vias, teste z para proporções e pelo teste de sinais de Wilcoxon.

O valor de significância adotado nessa análise foi de 0,05 (5%), ou seja, valores menores que 0,05 nas análises de cada variável foram considerados estatisticamente significantes. Para a realização das análises foram usados os softwares Microsoft Excel 2010 e GraphPad Prism 6 (2013).

Resultados

Os valores dos limiares auditivos médios foram separados por orelha. Não foi observada diferença estatística significativa nos limiares auditivos no segundo exame em relação ao primeiro, porém foi possível observar ausência de respostas na frequência de 14 kHz no segundo exame em todos os pacientes e um aumento na média de respostas nos demais limiares, principalmente nas frequências mais altas, como apresentado nas tabelas a seguir.

Tabela 1. Audiometria de altas frequências da orelha direita nas duas avaliações realizadas

Voluntários	Comparativo dos limiares auditivos das altas frequências da orelha direita entre o primeiro e segundo exame de audiometria					
	10 kHz		12 kHz		14 kHz	
	1º exame (dBNA)	2º exame (dBNA)	1º exame (dBNA)	2º exame (dBNA)	1º exame (dBNA)	2º exame (dBNA)
1	60	↓	75	↓	↓	↓
2	65	80	75	80	↓	↓
3	90	90	↓	↓	↓	↓
4	65	65	↓	↓	↓	↓
5	25	25	25	35	45	↓
6	85	80	70	80	70	↓

↓: resposta ausente

Tabela 2. Audiometria de altas frequências da orelha esquerda nas duas avaliações realizadas

Voluntários	Comparativo dos limiares auditivos das altas frequências da orelha esquerda entre o primeiro e segundo exame de audiometria					
	10 kHz		12 kHz		14 kHz	
	1º exame (dBNA)	2º exame (dBNA)	1º exame (dBNA)	2º exame (dBNA)	1º exame (dBNA)	2º exame (dBNA)
1	60	↓	80	↓	↓	↓
2	70	80	70	75	↓	↓
3	↓	↓	↓	↓	↓	↓
4	60	60	↓	↓	↓	↓
5	25	30	25	60	45	↓
6	70	70	70	70	70	↓

↓: resposta ausente

O teste ANOVA não mostrou diferença estatística significativa nos resultados obtidos entre o primeiro e o segundo exame das EOAT, embora um aumento nas respostas tenha sido observado, especialmente nas frequências mais altas. Em relação às EOAPD, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nos resultados, no entanto, foi possível verificar ausência de

respostas no segundo exame na orelha esquerda para a frequência de 8 kHz em contrapartida a um aumento nas respostas na orelha direita para essa mesma frequência. Um aumento nas respostas das frequências mais altas também pode ser observado, embora não tenha apresentado valor significativo do ponto de vista estatístico.

Gráfico 1. Limiares auditivos médios da orelha direita na audiometria convencional e de altas frequências

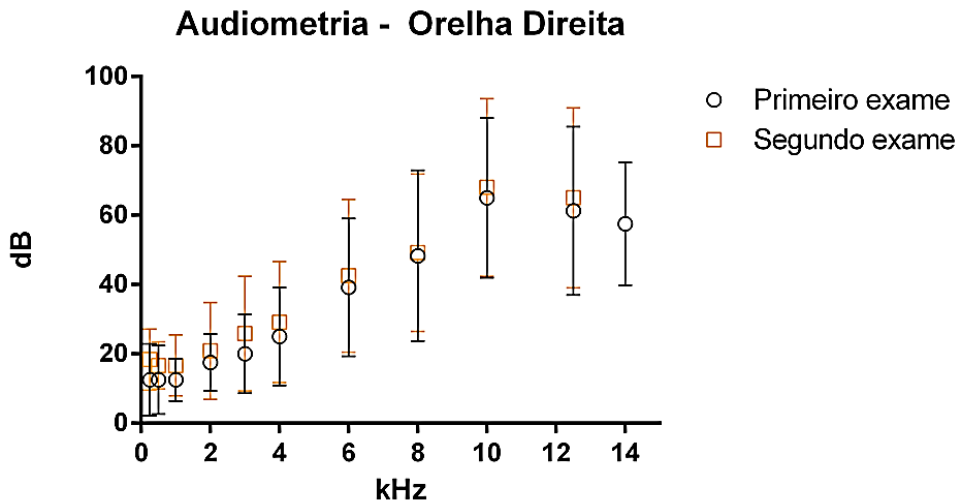


Gráfico 2. Limiares auditivos médios da orelha esquerda na audiometria convencional e de altas frequências

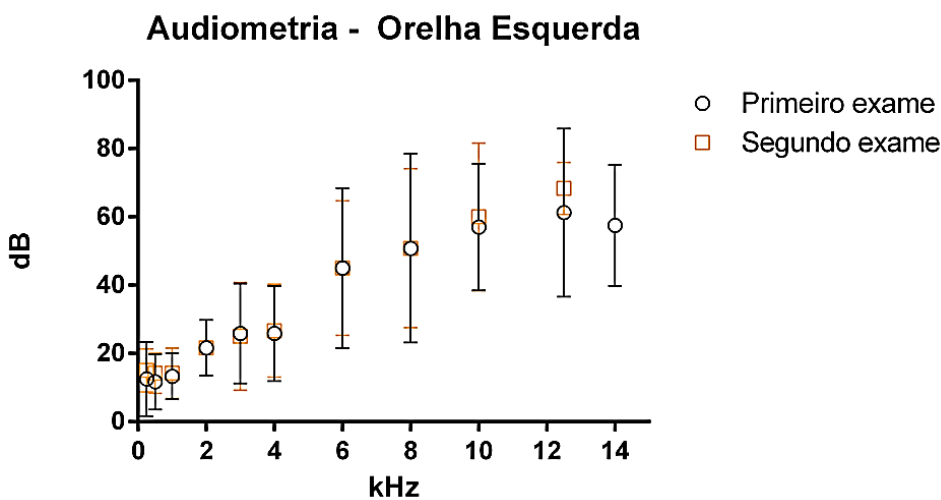


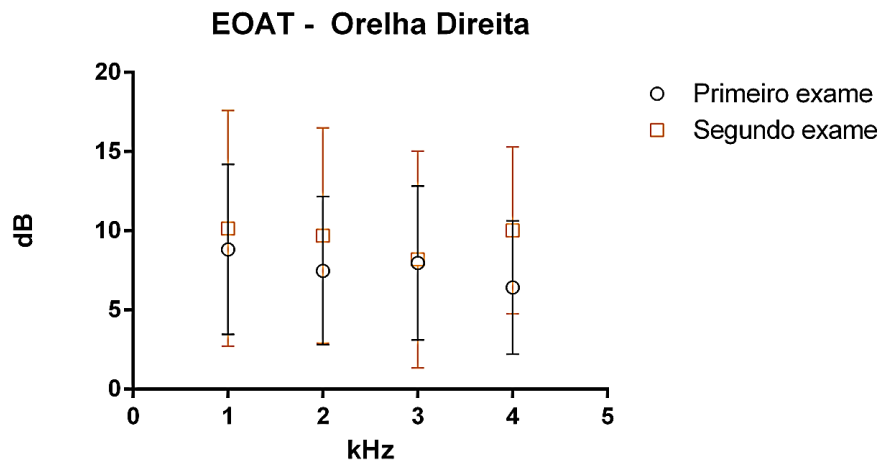
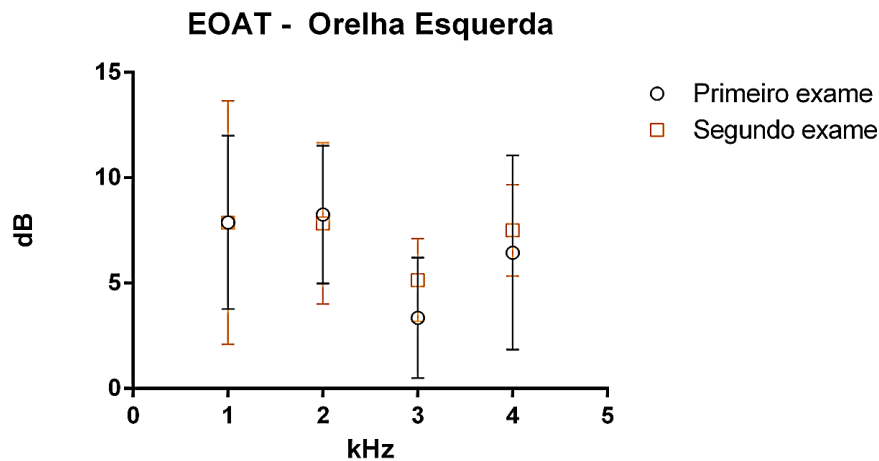
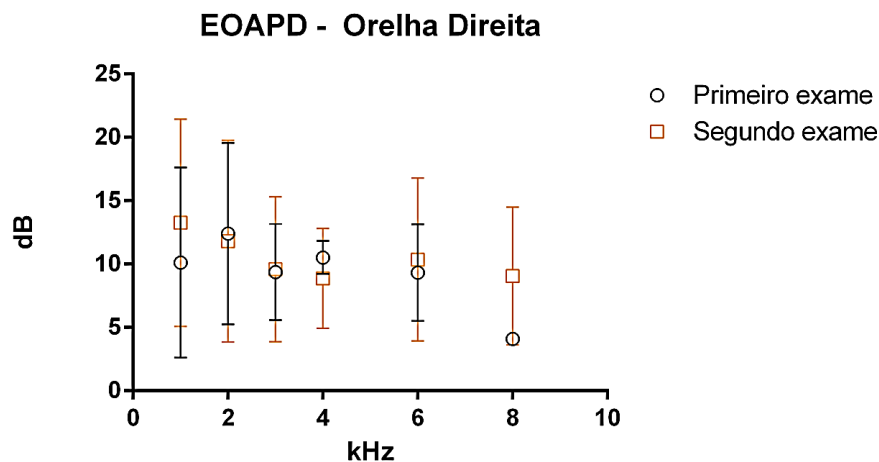
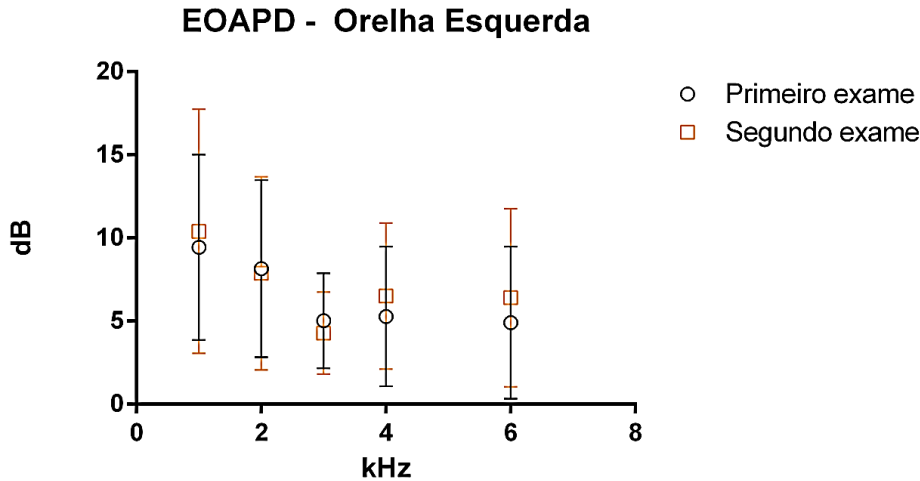
Gráfico 3. Comparação da amplitude média EOAT da orelha direita no primeiro e segundo exame**Gráfico 4.** Comparação da amplitude média das EOAT da orelha esquerda no primeiro e segundo exame**Gráfico 5.** Comparação da amplitude média das EOAPD da orelha direita na primeira e segunda avaliação

Gráfico 6. Comparação da amplitude média das EOAPD valores da orelha esquerda na primeira e segunda avaliação



Discussão

O principal objetivo do tratamento quimioterápico é a cura orgânica do indivíduo, no entanto, questões relacionadas à qualidade de vida após a cura devem ser debatidas e consideradas, uma vez que, cada vez mais a sobrevivência de pacientes oncológicos vem aumentando com os avanços farmacêuticos e de técnicas médicas. O uso de quimioterápicos ototóxicos pode ocasionar perdas auditivas irreversíveis, do tipo sensorioneural e geralmente simétrica, refletindo na qualidade de vida do indivíduo. A reavaliação do protocolo quimioterápico, administração da dose, pesquisas sobre eficácia de otoprotetores²¹ ou reabilitação auditiva podem ser consideradas no meio científico, para produção de novas perspectivas clínicas para o cuidado direto ao paciente oncológico.

O monitoramento auditivo para a população adulta oncológica ainda é pouco difundido e realizado, como evidenciado pela pequena quantidade de estudos, encontrados na literatura, de monitoramento auditivo em adultos e pelo pequeno número de indivíduos sensibilizados a participarem dessa pesquisa. Isso pode ocorrer por alguns motivos: limitação na percepção da importância do monitoramento auditivo por parte da equipe médica que gerencia o paciente, cujo principal objetivo é a cura orgânica do paciente; fragilidade e cansaço, tanto emocional quanto físico, por parte do paciente restringindo a disponibilidade de agendamentos

de consultas de monitoramento, que exigem certa periodicidade; limitações de locomoção, quando os serviços de oncologia e audiologia não se encontram no mesmo espaço físico.

Estatísticas quanto à adesão ao tratamento de doentes crônicos, oncológicos ou não, mostraram que ainda se fazem necessárias medidas educativas para captação e adesão desses pacientes, que muitas vezes não aderem ao tratamento conforme indicado por questões como: gravidade da doença, localização do serviço de saúde, burocracias no acesso ao serviço, dificuldades psicológicas em lidar com a doença, pouco conhecimento sobre a doença e o tratamento, entre outros motivos^{20, 22, 23, 24, 25}. A dificuldade na captação e adesão dos pacientes no presente estudo foi uma limitação desta pesquisa quanto ao número da amostra, bem como quanto à obtenção dos exames audiológicos durante todo o tratamento quimioterápico, sendo obtidos exames apenas em dois momentos do tratamento quimioterápico. Tal fato evidencia a necessidade da conscientização dos médicos e da equipe de saúde que atende os pacientes oncológicos acerca da importância do monitoramento auditivo como parte do tratamento oncológico.

Conforme indicado na literatura^{15, 19, 26}, o uso de fármacos ototóxicos pode causar alterações nos limiares auditivos, sobretudo das frequências mais altas, como observado nos limiares auditivos médios dos indivíduos desta pesquisa (Gráficos 1 e 2), embora não tenha sido possível observar alterações

significativas no presente estudo, que apresentou a proposta de realização de duas avaliações audiológicas durante o protocolo de quimioterapia, o que não foi capaz de monitorar a audição dos voluntários até o final e após a quimioterapia. Esses dados sugerem a necessidade de um monitoramento auditivo estendido durante e após o término do tratamento quimioterápico^{17, 18, 19}, a fim de acompanhar a possível progressão das alterações nos limiares auditivos e reabilitar a audição caso haja mudança auditiva significativa que possa impactar a qualidade de vida do indivíduo.

A presente pesquisa encontrou um aumento na relação sinal/ruído das emissões otoacústicas transientes e evocadas por produto de distorção (Gráficos 3-6), em concordância ao encontrado por outros autores¹⁵, que estudaram uma população infanto-juvenil em tratamento com cisplatina, os quais relataram aumento das emissões otoacústicas seguida de sua diminuição. Este aumento da amplitude das respostas nas emissões otoacústicas (EOA), em sujeitos tratados com cisplatina, que precede a ausência de respostas, está relacionado a uma reação bioquímica de cálcio e magnésio nas células ciliadas externas (CCE), o que pode levar a uma alteração na mobilidade ciliar indicativo de lesão celular e posterior morte celular, com consequente ausência das respostas nas EOA²⁷. Não há evidências na literatura que relacionem a carboplatina a estas reações químicas, no entanto, a hipótese de que estas reações podem acontecer com o uso da carboplatina pode explicar o aumento das respostas das EOA encontradas em nosso estudo, e um acompanhamento dos pacientes com maior periodicidade pode registrar se há uma diminuição das respostas nas EOA com o aumento da dose cumulativa da droga.

Pesquisas com monitoramento auditivo em adultos que recebem quimioterapia com drogas ototóxicas deve despertar no meio científico a necessidade de se estudar esta população, a fim de proporcionar ao paciente, por meio de condutas baseadas em evidência, a prevenção de perdas auditivas decorrentes do tratamento quimioterápico e consequentemente a melhora da qualidade de vida após a cura orgânica.

Conclusão

A partir da análise comparativa dos limiares tonais convencionais e de alta frequência em adul-

tos submetidos à quimioterapia com carboplatina não foram encontrados valores estatisticamente significativos, tendo o mesmo ocorrido em relação à amplitude das emissões otoacústicas. Contudo, foi observada piora nos limiares de audibilidade, especialmente nas altas frequências, bem como aumento na amplitude das emissões otoacústicas, possivelmente relacionada à posterior apoptose celular.

Agradecimentos

Aos voluntários desta pesquisa e à Fundação de Amparo à Pesquisa Científica do Estado de São Paulo – FAPESP, que financiou esta pesquisa, inscrita pelo processo de nº 2014/17737-9.

Referências

1. Oliveira JAA, Canedo DM, Rossato M. Otoproteção das células ciliadas auditivas contra a ototoxicidade da amicacina. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2002; 68(1): 7-13.
2. May BJ, Guarnieri M, Carson BS, Bachani A, Jallo GI. Long-term effects of carboplatin brainstem infusions on hearing thresholds in monkeys. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 1411-5.
3. Hyppolito MA, Oliveira JAA. Ototoxicidade, otoproteção e autodefesa das células ciliadas da cóclea. *Medicina, Ribeirão Preto* 2005; 38(3/4): 279-89.
4. Ltda., Laboratórios Pfizer. Bula Carboplatina. Pfizer. [Online] Laboratórios Pfizer Ltda. , 14 de Maio de 2014. [acessado em 19 dez 2016.] Disponível em: http://www.pfizer.com.br/sites/g/files/g10028971/f/product_attachments/PlatamineCS_PP_0.pdf
5. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989; 7(11): 1748-56.
6. Gatzemeier U, Heckmayr M, Hossfeld DK, Zschaber R, Achterrath W, Lenaz L. Phase II study of carboplatin in untreated, inoperable non-small-cell lung cancer [abstract]. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 26(5): 369-72.
7. Almeida VL, Leitão A, Reina LCB, Montanari CA, Donnici CL. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Quim Nova* 2005; 28(1): 118-29.
8. Todd RC, Lippard SJ. Inhibition of transcription by platinum antitumor compounds. *Metallomics* 2009; 1(4): 280-91.
9. Thomas JP, Lautermann J, Liedert B, Seiler F, Thomale J. High accumulation of platinum-dna adducts in strial marginal cells of the cochlea is an early event in cisplatin but not carboplatin ototoxicity. *Mol Pharmacol* 2006; 70(1): 23-9
10. Taudy M, Syka J, Popelář J, Úlehlová L. Carboplatin and Cisplatin Ototoxicity in Guinea Pigs: Les effets ototoxiques du cisplatine et du carboplatine chez le cobaye. *Audiology* 1992; 31: 293-9

11. Lobarinas E, Salvi R, Ding D. Insensitivity of the audiogram to carboplatin induced inner hair cell loss in chinchillas. *Hear Res* 2013; 302: 113-20.
12. Dalian D, Haiyan J, Yong F, Salvi R, Someya S, Tanokura M. Ototoxic effects of carboplatin in organotypic cultures in chinchillas and rats. *J Otol* 2012; 7(2): 92-101.
13. Husain K, Whitworth C, Hazelrigg S, Rybak L. Carboplatin-induced oxidative injury in rat inferior colliculus. *Int J Toxicol* 2003; 22(5): 335-42.
14. American Speech-Language-Hearing Association. Audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy [Guidelines] 1994. [acesso em 19 dez 2016]. Disponível em: <http://www.asha.org/policy/GL1994-00003/>
15. Garcia AP, Iório MCM, Petrilli AS. Monitoramento da audição de pacientes expostos à cisplatina. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2003; 69(2): 215-21.
16. Knight KR, Kraemer DF, Winter C, Neuwelt EA. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *J Clin Oncol* 2007; 25(10): 1190-5.
17. Almeida EOC, Umeoka WG, Viera RC, Moraes IF. Estudo audiométrico de alta frequência em pacientes curados de câncer tratados com cisplatina. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2008; 74(3): 382-90.
18. 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(11): 2012-7.
19. Yasui N, Adachi N, Kato M, Koh K, Asanuma S, Sakata H, et al. Cisplatin-induced hearing loss: the need for a long-term evaluating system. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36(4): -5.
20. Costa JC, Buss CH. Análise de prontuários de pacientes oncológicos quanto ao monitoramento auditivo. *Revista CEFAC* 2009; 11(2): 323-30.
21. van As JW, van den Berg H, van Dalen EC. Medical interventions for the prevention of platinum-induced hearing loss in children with cancer [abstract]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 1(7).
22. Reiners AAO, Azevedo RCS, Vieira MA, Arruda ALG. Produção bibliográfica sobre adesão/não-adesão de pessoas ao tratamento de saúde. *Cien Saude Colet* 2008; 13(2): 2299-2306.
23. Kurita GP, Pimenta CAM. Adesão ao tratamento da dor crônica: Estudo de variáveis demográficas, terapêuticas e psicossociais. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(2): 416-25.
24. Dewulf NLS, Monteiro RA, Passos ADC, Vieira EM, Troncon LEA. Adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com doenças gastrintestinais crônicas acompanhados no ambulatório de um hospital universitário. *Revista brasileira de ciências farmacêuticas: RBCF* 2006; 42(4): 575-84.
25. Marques PAC. Pacientes com câncer em tratamento ambulatorial em um hospital privado: atitudes frente à terapia com antineoplásicos orais e locus de controle de saúde. São Paulo. Dissertação [Mestrado em Enfermagem na Saúde do Adulto] – Universidade de São Paulo. 2006.
26. Landier W, Knight K, Wong FL, Lee J, Thomas O, Kim H, et al. Ototoxicity in children with high-risk neuroblastoma: prevalence, risk factors, and concordance of grading scales--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2014 20; 32(6): 527-34.
27. 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.