

Monitoramento auditivo no câncer infantojuvenil: uma revisão integrativa

Auditory monitoring in childhood cancer: an integrative review

Monitorización auditiva en cáncer infantil: una revisión integradora

Camila Franciozi¹ 

Viviann Magalhães Silva Borges² 

Letícia Gregory³ 

Paulo Ricardo Gazzola Zen¹ 

Lauro José Gregianin² 

Pricila Sleifer² 

Resumo

Introdução: Amplamente utilizados para o tratamento de neoplasias, os fármacos quimioterápicos podem desencadear ototoxicidade, lesando as células auditivas e podendo ocasionar perdas auditivas. Por isso, alguns grupos sugerem protocolos de monitoramento auditivo para identificar quaisquer alterações de forma precoce. **Objetivo:** Identificar a rotina de acompanhamento auditivo utilizada nos âmbitos nacional e internacional. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura para sintetizar resultados de estudos independentes sobre a temática do monitoramento auditivo em crianças e adolescentes diagnosticados com câncer. Foram pesquisados descritores em inglês nos sistemas de metadados Emtree e Medical Subject Headings e as buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed/Medline, EMBASE e Portal da

¹ Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

³ Instituto do Câncer Infantil do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Contribuições dos autores:

CF: concepção; coleta e análise de dados; elaboração do manuscrito; discussão e apresentação dos resultados.

VMSB: análise de dados; elaboração do manuscrito; discussão e apresentação dos resultados.

LG: concepção; coleta e análise de dados; apresentação dos resultados; revisão do manuscrito.

PRGZ: concepção; análise de dados; elaboração do manuscrito; supervisão do projeto e revisão.

LJG: concepção; análise de dados; elaboração do manuscrito; supervisão do projeto e revisão.

PS: concepção; análise de dados; elaboração do manuscrito; supervisão do projeto e revisão.

E-mail para correspondência: viviann.msb.2@gmail.com

Recebido: 02/11/2024

Aprovado: 20/01/2025



Biblioteca Virtual em Saúde. **Resultados:** Foram detectados 1504 artigos, dos quais 11 foram incluídos na revisão. A avaliação auditiva mais utilizada foi o exame de Emissões Otoacústicas Evocadas, e a maioria dos estudos realizou monitoramento com avaliação ao início do tratamento oncológico e em diferentes momentos do tratamento, para verificar a ototoxicidade. **Conclusões:** As práticas de monitoramento auditivo nacional e internacional são variáveis quanto aos métodos utilizados e a frequência entre as avaliações.

Palavras-chave: Ototoxicidade; Transtornos da Audição; Protocolos Antineoplásicos; Criança; Adolescente.

Abstract

Introduction: Chemotherapy drugs are widely used to treat neoplasms and can lead to ototoxicity, damaging auditory cells and causing hearing loss. That is why some groups suggest hearing monitoring protocols to identify any alterations at an early stage. **Aim:** To identify auditory monitoring routines implemented at national and international level. **Methods:** Integrative literature review to synthesize results of independent studies about auditory monitoring in children and adolescents diagnosed with cancer. PubMed/Medline, EMBASE and Virtual Health Library databases were searched with terms from Emtree and Medical Subject Headings metadata systems. **Results:** 1504 articles were found, of which 11 were appraised. Evoked Otoacoustic Emissions were frequently cited and most of the studies performed monitoring at the beginning and throughout treatment to identify ototoxicity. **Conclusions:** National and international auditory monitoring practices vary on procedures and frequency between assessments.

Keywords: Ototoxicity; Hearing Disorders; Antineoplastic Protocols; Child; Adolescent.

Resumen

Introducción: Los fármacos quimioterápicos son muy utilizados para tratar neoplasias y pueden desencadenar ototoxicidad, dañando las células auditivas y causando una posible pérdida de audición. Por esta razón, algunos grupos sugieren protocolos de vigilancia auditiva para identificar cualquier alteración en una estadio precoz. **Objetivo:** Identificar la rutina de vigilancia auditiva utilizada a nivel nacional e internacional. **Métodos:** Revisión bibliográfica integradora para sintetizar los resultados de estudios independientes sobre el tema de la vigilancia auditiva en niños y adolescentes diagnosticados de cáncer. Se utilizaron descriptores en inglés en los sistemas de metadatos Emtree y Medical Subject Headings y se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed/Medline, EMBASE y Virtual Health Library. **Resultados:** Se encontraron 1504 artículos, de los cuales 11 se incluyeron en la revisión. La evaluación auditiva más utilizada fue la prueba de Otoemisiones Acústicas Evocadas, y la mayoría de los estudios realizaron un seguimiento con evaluación al inicio del tratamiento oncológico y en diferentes momentos durante el tratamiento para comprobar la ototoxicidad. **Conclusiones:** Prácticas nacionales e internacionales de vigilancia auditiva varían en cuanto a los métodos utilizados y la frecuencia entre evaluaciones.

Palabras clave: Ototoxicidad; Trastornos de la Audición; Protocolos Antineoplásicos; Niño; Adolescente.

Introdução

Na infância, o câncer representa uma das principais causas de morbidade e mortalidade relacionada a doenças, sendo caracterizado no Brasil como a primeira causa de óbito entre as crianças e adolescentes de 1 a 19 anos, representando cerca de 8% das causas de mortalidade nesta faixa etária¹. A prevalência de diagnósticos de neoplasia na população infantil corresponde a um percentual entre 1 e 4% dentre os diagnósticos oncológicos relatados mundialmente. Nacionalmente, a prevalência relatada é entre 2 e 3% dentre os casos de câncer registrados². O diagnóstico precoce aumenta o potencial de cura, estimado em torno de 70%², e o tratamento pode envolver o uso de quimioterapia, radioterapia e/ou cirurgia oncológica para retirada do tumor. A probabilidade de cura também se eleva quando combinada mais de uma modalidade terapêutica, porém pode resultar em efeitos colaterais graves ao organismo^{3,4}.

Amplamente utilizados para o tratamento de neoplasias, principalmente na população pediátrica, os fármacos quimioterápicos possuem relevante eficácia no combate ao câncer. Em contrapartida, um dos efeitos colaterais mais conhecidos é a ototoxicidade, lesando as células auditivas e podendo ocasionar perdas auditivas³. As alterações auditivas causadas pela exposição a drogas ototóxicas têm início na porção basal da cóclea, comprometendo inicialmente as altas frequências e, posteriormente, podem evoluir para a porção apical, atingindo as médias e baixas frequências e, dessa forma, comprometendo a compreensão dos fonemas⁴. Importante ressaltar que tais perdas auditivas são caracteristicamente classificadas como sensorineurais, bilaterais, simétricas e irreversíveis, podendo ser desencadeadas logo após a primeira dose de quimioterapia^{4,5}.

Devido ao risco de ototoxicidade, alguns grupos de equipes multiprofissionais de atenção à saúde auditiva internacionais sugerem protocolos de monitoramento auditivo, que prevê uma avaliação auditiva basal, seguida por avaliações periódicas e aconselhamento do paciente durante todo o período de exposição ao ototóxico. O objetivo do monitoramento é identificar quaisquer alterações o mais precoce possível para minimizar o impacto da perda auditiva na qualidade de vida do paciente⁶. No entanto, apesar dos protocolos disponíveis, as informações sobre a implementação do monito-

ramento nos serviços de atendimento oncológico demonstram que a prática ainda não foi integrada à rotina. Um estudo refere que 50% dos profissionais da equipe realizavam as avaliações rotineiramente⁷, ao passo que outra pesquisa menciona que apenas 20% dos profissionais realizavam o acompanhamento regularmente e aproximadamente 80% dos oncologistas não tinham clareza sobre o processo de encaminhamento necessário para que seus pacientes tivessem a audição monitorada⁸.

Ressalta-se, também, que não existe um protocolo nacional de monitoramento auditivo estabelecido. Um estudo analisou prontuários de pacientes atendidos em um centro de atendimento oncológico infantil para verificar a rotina de monitoramento auditivo no serviço e identificou a falta de acompanhamento audiológico e otorrinolaringológico, e refere que apenas um paciente realizou uma avaliação auditiva, não sendo especificado em qual momento do tratamento⁹.

Devido à escassez de informações acerca das práticas de monitoramento auditivo adotadas e considerando a relevância clínica do tema, a presente revisão integrativa tem como objetivo identificar melhores práticas e resultados de acompanhamento auditivo utilizado nos âmbitos nacional e internacional.

Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida conforme orientações de Cronin e George (2023)¹⁰, para a identificação, análise e síntese dos resultados de estudos independentes sobre a temática monitoramento auditivo em crianças e adolescentes diagnosticados com câncer, com o objetivo de verificar o que a comunidade científica relatou acerca das práticas adotadas nos serviços de atendimento oncológico.

A primeira etapa compreendeu a formulação da questão norteadora, por meio dos componentes População (P), Exposição (E), Comparação (C) e Outcome (O) (PECO). A presente revisão teve como questão “Quais os achados acerca do monitoramento da audição em crianças submetidas a tratamento quimioterápico e radioterápico?”, e por isso, foram considerados na busca descritores para: crianças (P); quimioterapia e radioterapia (E); e os exames potencial evocado auditivo de tronco encefálico e emissões otoacústicas evocadas (O). O item referente aos descritores de comparação

não foi considerado nas buscas, pois observou-se em buscas piloto que sua inclusão restringia os resultados. Dessa forma, com o intuito de obter resultados mais amplos, os descritores referentes a este item não foram considerados.

A partir dos critérios definidos com os componentes PECO, os descritores selecionados foram pesquisados em inglês nos sistemas de metadados Emtree e Medical Subject Headings (MeSH). Os

termos foram combinados entre si por meio do operador booleano OR, formando grupos que foram inter-relacionados com o operador AND, formando a estratégia final de busca no formato (P) AND (E) AND (O), conforme consta na Figura 1. Além dos descritores, foram aplicados entretermos sugeridos pelo MeSH e palavras-texto sinônimas, com o propósito de realizar buscas amplas.

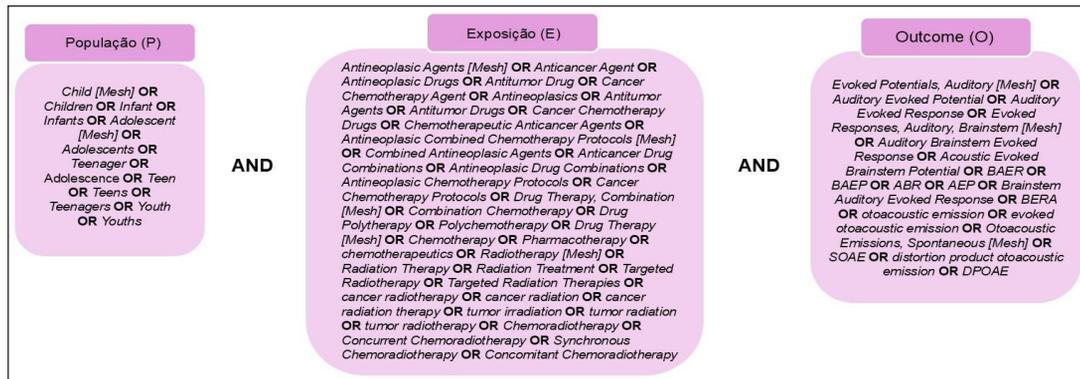


Figura 1. Estratégia de busca

As buscas foram realizadas em julho de 2024 nos seguintes bancos de dados: PubMed/Medline, EMBASE e Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), que contempla as bibliotecas eletrônicas Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS) e Literatura Latino-Americana do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os seguintes critérios de inclusão foram estabelecidos para a seleção e avaliação dos estudos pesquisados: publicações a partir do ano 2000, estudos observacionais e ensaios clínicos com participantes humanos, nos quais o objetivo era avaliar a audição em pacientes diagnosticados com câncer com idade entre 0 e 17 anos e 11 meses. Foram excluídos os estudos em que o grupo de pacientes tinha outro diagnóstico concomitante que poderia causar deficiência auditiva (tais como o histórico de perda auditiva prévio ao tratamento oncológico, o diagnóstico de síndromes genéticas, além de outros indicadores de risco para perda auditiva), revisões sistemáticas da literatura, estudos em animais, cartas ao editor, capítulos de livros, resumos de eventos científicos e relatos de casos.

Após filtragem dos resultados por tipo de estudo, população e exclusão de duplicatas, dois

revisores realizaram a triagem dos registros encontrados mediante a verificação do título e resumo dos estudos que pareciam contemplar os critérios de elegibilidade predeterminados. Posteriormente, foi efetuada a leitura na íntegra dos registros selecionados pelos mesmos revisores para inclusão final.

As informações e os dados necessários foram extraídos dos artigos selecionados de maneira padronizada, sendo registrados em uma planilha do *Microsoft Excel*®. A análise de dados ocorreu de maneira descritiva.

Resultados

Na busca realizada nas bases de dados eletrônicas descritas foram detectados 1504 artigos, sendo 256 na PubMed, 1148 na BVS e 100 na EMBASE. Destes, 87 duplicatas foram removidas. Dos estudos restantes, após leitura de títulos e resumos, 64 foram selecionados para avaliação na íntegra, sendo considerados elegíveis para esta revisão 13 artigos.

Verificou-se que o Brasil foi o país com mais publicações, com três artigos incluídos na análise^{11,12,13}. Foram incluídos, dos Estados Unidos da

América, da Alemanha e do México, dois artigos de cada país sobre a temática em questão¹⁴⁻¹⁹. As demais publicações incluídas foram realizadas nos países Chile²⁰, Itália²¹, Reino Unido²², Arábia Saudita²³.

No tocante ao tamanho da amostra, os estudos variaram entre 10^{15,16} e 104²¹ sujeitos. A idade dos participantes variou entre 1^{15,16} e 17 anos²¹. Todos os estudos apresentavam amostras pareadas para a variável sexo, sem diferença no percentual entre meninos e meninas nas amostras. No Quadro 1, as idades foram apresentadas conforme sua apresentação no artigo, ou seja, pela média ou pelos valores mínimo e máximo.

Em relação ao método avaliativo, 10 dos 13 artigos incluídos realizaram avaliação com o exa-

me de Emissões Otoacústicas Evocadas (EOA) transientes (EOAT) ou por produto de distorção (EOAPD)^{11,13-17,19,20,22,23}. Nove estudos analisaram os resultados da audiometria tonal^{11,12,17-23} e três realizaram o Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE)^{11,20,21}. Um estudo investigou a resposta auditiva cortical com o Potencial Evocado Auditiva de Longa Latência (PEALL)¹¹. À exceção de um estudo¹⁹, as demais pesquisas realizaram as medidas de imitância acústica antes de cada avaliação para descartar alterações auditivas de orelha média. À exceção de um estudo que avaliou pacientes apenas ao fim do tratamento¹⁹, os demais realizaram mais de uma avaliação ao longo do tratamento antineoplásico. Os dados dos artigos incluídos estão no Quadro 1.

Quadro 1. Dados dos estudos incluídos

Autor (país)	Amostra (idade em anos)	Exames e período da avaliação	Vantagens e desvantagens
Al-Noury, 2011 (Arábia Saudita)	26 (média de 11,3)	Audiometria, EOAT, EOAPD e timpanometria antes e após a primeira dose de cisplatina.	Vantagens: A associação da audiometria, das EOA e da timpanometria contribuiu para a avaliação de alterações auditivas precoces, fornecendo mais informações sobre a audição dessas crianças. Desvantagens: As coletas foram realizadas antes e após uma dose de cisplatina, o que não permite a avaliação de efeitos deletérios do tratamento com maiores dosagens acumuladas.
Bhagat et al, 2010 (EUA)	10 (média de 1,14)	EOAPD e timpanometria, antes da quimioterapia e após 3 meses de tratamento	Vantagens: A observação da redução de resposta nas EOAPD pode auxiliar como um marcador de alterações cocleares precocemente. Desvantagens: A ausência das respostas da audiometria não permite a análise do grau de ototoxicidade, nem o quanto estas alterações impactaram nos limiares psicoacústicos.
Bhagat et al, 2013 (EUA)	10 (média de 1,15)	EOAT e timpanometria, antes da quimioterapia e após 3 meses de tratamento	Vantagens: A ausência de diferenças pré e pós exposição nas EOAT podem auxiliar a identificar a extensão da lesão coclear precocemente, pois os testes foram realizados em frequências até 5kHz, aproximadamente, que são menos afetadas pela ototoxicidade. Desvantagens: A ausência das respostas da audiometria não permite a análise do grau de ototoxicidade, nem o quanto estas alterações impactaram nos limiares psicoacústicos.
Caldas et al, 2015 (Brasil)	12 (mínimo: 2; máximo: 12)	EOAT, EOAPD e timpanometria. Antes do tratamento e após 6 meses	Vantagens: As EOA podem auxiliar a identificar lesões cocleares precocemente. Desvantagens: A ausência das respostas da audiometria não permite a análise do grau de ototoxicidade, nem o quanto estas alterações impactaram nos limiares psicoacústicos. Além disso, apesar de não ser observada uma alta prevalência de alterações na conclusão do estudo, não podem ser descartadas perdas retrococleares.

Autor (país)	Amostra (idade em anos)	Exames e período da avaliação	Vantagens e desvantagens
Fetoni et al, 2016 (Itália)	104 (média de 8,7)	PEATE, audiometria, timpanometria, primeira avaliação após duas semanas de início do tratamento e acompanhamento após cada ciclo por dois anos	Vantagens: O estudo propõe avaliar tanto a via auditiva periférica, quanto a central, o que permite a análise da ocorrência de alterações cocleares e retrococleares. Além disso, o monitoramento foi realizado por dois anos, com a avaliação sendo realizada após cada ciclo, permitindo a análise do impacto a longo prazo e das doses cumulativas.
Pecora Liberman et al, 2011 (Brasil)	32 (média de 1,7)	Audiometria, EOAT, timpanometria. Avaliações ocorreram antes e após tratamento oncológico.	Vantagens: A associação da audiometria, das EOA e da timpanometria contribuiu para a avaliação de alterações auditivas precoces, fornecendo mais informações sobre a audição dessas crianças. Desvantagens: A avaliação ocorreu antes e após o tratamento, interferindo na análise das doses em que o quimioterápico passa a afetar a audição.
Schmidt et al, 2008 (Alemanha)	55 (média de 10,06)	Audiometria, EOAT, EOADP e timpanometria, no início do tratamento e 6 semanas após o fim do tratamento	Vantagens: A associação da audiometria, das EOA e da timpanometria contribuiu para a avaliação de alterações auditivas precoces, fornecendo mais informações sobre a audição dessas crianças. Além disso, foi observada diferença significativa entre os lados em 4, 6 e 8kHz, sugerindo que as perdas podem ser assimétricas também. Desvantagens: A avaliação ocorreu antes e após o tratamento, interferindo na análise das doses em que o quimioterápico passa a afetar a audição.
Stavroulaki et al, 2001 (Reino Unido)	12 (média de 8,7)	Audiometria, EOAT, EOADP e timpanometria, antes da quimioterapia e após a primeira infusão	Vantagens: A associação da audiometria, das EOA e da timpanometria contribuiu para a avaliação de alterações auditivas precoces, fornecendo mais informações sobre a audição dessas crianças. Desvantagens: As coletas foram realizadas antes e após uma dose de quimioterápico, o que não permite a avaliação de efeitos deletérios do tratamento com maiores dosagens acumuladas.
Toral-Martiñón et al, 2003 (México)	16 (mínimo: 2; máximo: 15)	EOADP e timpanometria. Avaliação após o tratamento, comparado com grupo controle	Vantagens: O estudo identificou a progressão da perda auditiva, com a piora nas respostas da EOADP ao longo do tempo. Além disso, realizam acompanhamento a longo prazo, permitindo a análise dos impactos do tratamento oncológico após sua conclusão. Desvantagens: As crianças foram comparadas com um grupo controle, não sendo apresentados os dados basais das avaliações auditivas. A ausência das respostas da audiometria não permite a análise do grau de ototoxicidade, nem o quanto estas alterações impactaram nos limiares psicoacústicos.
Toral-Martiñón et al, 2003 (México)	26 (mínimo: 2; máximo: 15)	Audiometria e EOADP, entre a segunda e oitava doses de cisplatina	Vantagens: A associação da audiometria e das EOA contribuiu para a avaliação de alterações auditivas precoces, fornecendo mais informações sobre a audição dessas crianças. As EOADP apresentaram 100% de sensibilidade e 82% de especificidade para identificar alterações na frequência de 4kHz, relacionadas com o aumento nos limiares auditivos verificados na audiometria. Desvantagens: Não foram apresentados os dados basais das avaliações auditivas (antes do tratamento).
Vosgrau et al, 2023 (Brasil)	17 (mínimo: 3; máximo: 16)	Audiometria, timpanometria, PEATE e PEALL. Avaliações antes de iniciar quimioterapia, 3 meses após início e 6 meses após início	Vantagens: O estudo propõe avaliar tanto a via auditiva periférica, quanto a central, o que permite a análise da ocorrência de alterações cocleares e retrococleares. Além disso, o monitoramento foi realizado por 6 meses, permitindo a análise do impacto das doses cumulativas. Outro destaque é o achado de alteração nos PEALL, sugerindo efeitos neurotóxicos do tratamento.

Autor (país)	Amostra (idade em anos)	Exames e período da avaliação	Vantagens e desvantagens
Waissbluth et al, 2018 (Chile)	28 (média de 7,2)	PEATE, EOAT, EOAPD, audiometria e timpanometria. Avaliações realizadas antes de cada ciclo de quimioterapia e após o término do tratamento.	Vantagens: O estudo propõe avaliar tanto a via auditiva periférica, quanto a central, o que permite a análise da ocorrência de alterações cocleares e retrococleares. Além disso, o monitoramento foi realizado por 1 ano e 9 meses, com a avaliação sendo realizada após cada ciclo, permitindo a análise do impacto a longo prazo e das doses cumulativas.
Weissenstein et al, 2012 (Alemanha)	27 (média de 9,84)	Audiometria e timpanometria, primeira avaliação antes da quimioterapia, 6 semanas depois e 6 meses após término do tratamento.	Vantagens: A análise da audiometria permite a determinação do tipo e grau de perda auditiva e o monitoramento realizado seis meses após o fim do tratamento permite uma análise do impacto das doses cumulativas. Desvantagens: As EOA são mais sensíveis para identificar alterações cocleares precocemente e poderiam acrescentar informações acerca dos danos da quimioterapia à via auditiva periférica.

Legenda: EUA: Estados Unidos da América; EOAT: Emissões Otoacústicas por Transiente Evocado; EOAPD: Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção; EOA: Emissões Otoacústicas; PEATE: Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico; PEALL: Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência

Discussão

Por definição, as ações de monitoramento auditivo visam o acompanhamento da função auditiva a partir de uma avaliação basal, preferencialmente antes da primeira exposição ao fármaco, sendo que a mesma avaliação deve ser repetida em diferentes momentos ao longo do tratamento. Contudo, avaliar antes da primeira exposição nem sempre é possível, devido à urgência em iniciar o tratamento antineoplásico. Por isso, há a recomendação de realizar a primeira avaliação auditiva logo após a primeira exposição ao fármaco⁸. Nesse contexto, na literatura científica compulsada verificou-se que a maioria dos estudos analisam os achados das EOA como método para avaliar a audição na população oncológica infantil. As EOA são um método amplamente recomendado para identificar precocemente alterações cocleares, com destaque para as EOAPD, pois não dependem da resposta voluntária do paciente, permitindo sua utilização em crianças e em situações onde a avaliação à beira do leito é necessária, como é a realidade desta população ao início do tratamento⁶.

Apesar de suas vantagens, por apresentaram elevada especificidade e sensibilidade para detecção precoce de alterações nas células ciliadas externas, as EOA também têm limitações, pois não fornecem informações sobre o limiar auditivo em cada frequência como a audiometria tonal limiar, que é o exame considerado padrão ouro para avaliação auditiva^{6,24}. Dos artigos que realizaram

EOA, quatro¹³⁻¹⁶ não realizaram audiometria tonal nos pacientes. Reforça-se a maioria dos *guidelines* disponíveis recomendam a combinação de ambos os métodos, sendo que para a audiometria tonal a recomendação é pesquisar os limiares em altas frequências, que são as primeiras a apresentar alterações devido ao mecanismo fisiológico de ação dos ototóxicos^{6,25}. Quando não for possível a realização da audiometria, por esta depender da resposta voluntária do paciente, uma alternativa é o exame Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE), que pode inclusive ser realizado durante procedimentos preparatórios para a quimioterapia, como a sedação para a inserção do cateter venoso central de inserção periférica^{6,25}, e permite a investigação dos limiares em algumas frequências, por via aérea e por via óssea.

Observou-se que, à exceção de um estudo, os demais seguiram a orientação de realizar uma avaliação inicial antes da exposição ao fármaco ou após uma ou duas doses. O estudo que não realizou avaliação basal, incluiu um grupo controle sem diagnóstico oncológico da mesma faixa etária para comparação dos resultados¹⁴. Os protocolos utilizados variaram tanto nos métodos utilizados quanto nos momentos de avaliação, sendo que alguns realizavam as avaliações após cada aplicação de quimioterapia, enquanto outros realizavam os retestes apenas em um momento durante o tratamento. Além disso, dois estudos^{15,18} estenderam o acompanhamento para períodos após o fim da ex-



posição ao antineoplásico, para verificar alterações de início tardio.

Essa variabilidade pode ser justificada pelas diferenças entre os *guidelines* adotados pelas equipes. Apesar de existirem algumas concordâncias, como a indicação das EOA como método avaliativo, o tempo de seguimento do paciente é variável de acordo com a recomendação seguida. Na presente revisão, 10 dos estudos incluídos avaliaram pacientes expostos a derivados de platina, porém não foram considerados os efeitos de outras medicações presentes no protocolo de tratamento, como antibióticos e corticosteroides, por exemplo. Cabe ressaltar que os principais *guidelines* disponíveis foram publicados antes do ano de 2010, como os documentos da Academia Americana de Audiologia e da Associação Americana de Fala, Linguagem e Audição^{26,27} e citavam apenas este grupo de fármacos amplamente reconhecidos como ototóxicos. Contudo, recentemente os grupos responsáveis por estas publicações observaram na prática clínica que outros quimioterápicos, bem como a associação com demais medicações, podem ter efeitos ototóxicos, neurotóxicos ou a combinação de ambos, impactando a audição a longo prazo^{28,29}.

Um dos agentes antineoplásicos que tem sido investigado quanto à ototoxicidade atualmente é o metotrexato, utilizado no tratamento da leucemia linfóide aguda, que é muito prevalente na infância¹. O metotrexato estava presente no tratamento da amostra de dois estudos incluídos na revisão^{11,13}, sendo que não foram observadas alterações significativas nas respostas das EOA após seis meses de tratamento oncológico. Contudo, foram observadas alterações nas avaliações da via auditiva central, com os resultados do PEATE e do PEALL alterados. Estudos mais recentes demonstram que crianças expostas à metotrexato podem apresentar perda auditiva mesmo após dois anos do fim do tratamento^{29,30}. Além disso, ele tem sido apontado como neurotóxico, ou seja, apesar de não causar perda auditiva, pode influenciar na velocidade de processamento da informação no córtex auditivo. Por isso, atualizações dos *guidelines* sugerem que crianças expostas a substâncias consideradas de baixo risco ototóxico recebam um acompanhamento a longo prazo, com avaliações auditivas anuais para identificar efeitos ototóxicos ou neurotóxicos tardios²⁹⁻³¹.

Ressalta-se que todos os estudos incluídos na revisão que monitoraram os resultados da audiome-

tria identificaram perdas auditivas sensorioneurais após a exposição aos derivados de platina^{11,12,17-23}. É importante ressaltar que, qualquer tipo de perda auditiva na infância pode causar efeitos deletérios ao desenvolvimento infantil, como observado nos resultados de um estudo que avaliou o impacto da perda auditiva na qualidade de vida de crianças que realizaram quimioterapia. O estudo identificou maior dificuldade em se comunicar com a família e colegas, em sua independência, nas interações com colegas e no bem-estar emocional desses indivíduos³², reforçando a necessidade de identificar e reabilitar precocemente a audição, e do acompanhamento destes pacientes por uma equipe multiprofissional após o tratamento oncológico.

Ainda, destaca-se a escassez de estudos realizados especificamente com a população infantojuvenil, uma vez que a população adulta sobrevivente de câncer infantil é mais amplamente estudada em relação à ototoxicidade e ao monitoramento auditivo. Esse aspecto ressalta uma lacuna significativa na literatura, evidenciando a necessidade de mais pesquisas direcionadas a crianças e adolescentes.

Em relação às limitações dos achados da presente revisão, percebe-se que houve heterogeneidade nos dados, devido à alta variabilidade entre as práticas de monitoramento realizadas nacional e internacionalmente, principalmente no que diz respeito ao exame utilizado no diagnóstico auditivo. Observou-se, inclusive, que grupos de pacientes expostos ao mesmo quimioterápico tiveram a audição avaliada de maneiras diferentes, o que interfere na síntese dos dados. Reforça-se, ainda, a natureza integrativa desta revisão que, embora permita uma análise abrangente da literatura, tem algumas limitações por não realizar a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos ou a aplicação de uma meta-análise.

Todavia, os dados do presente estudo trazem importantes implicações para a pesquisa, ressaltando a importância de serem realizados estudos analisando a função auditiva em crianças expostas ao tratamento antineoplásico a fim de acompanhar seus possíveis efeitos ototóxicos, bem como realizar análises quanto aos efeitos de cada agente quimioterápico de maneira isolada, para verificar o risco de ototoxicidade associado a cada fármaco. No tocante às implicações para a prática clínica, os achados reforçam a importância dos profissionais que atuam clinicamente terem um olhar atento às possíveis alterações auditivas nesta população,



visto que há evidências deste fenômeno, e seu impacto ao desenvolvimento infantil.

Conclusões

Observou-se que as práticas de monitoramento auditivo internacional e nacional são variáveis quanto aos métodos utilizados e a frequência entre as avaliações. O exame mais utilizado foi as EOA ao início e durante o tratamento. Os achados alertam para a necessidade de realizar mais estudos com esta temática, tanto para identificar o protocolo adotado, quanto para identificar as principais dificuldades para sua implementação. Além disso, destaca-se que para termos uma boa audição, é necessário que as vias periféricas e centrais estejam íntegras, portanto ambas as vias auditivas devem ser avaliadas, observando as especificidades de cada caso para descartar alterações que impactam no desenvolvimento infantil.

Referências

1. Spironello RA, Silva-Comar FMS, Cardia GFE, Janeiro V, Pedroso RB, Cuman RKN. Mortalidade infantil por câncer no Brasil. *Saúde Pesqui.* (Online). 2020;13(1).
2. Feliciano SVM, Santos MO, Pombo-de-Oliveira MS. Incidência e Mortalidade por Câncer entre Crianças e Adolescentes: uma Revisão Narrativa. *Rev. Bras. Cancerol.* (Online). 2018; 64(3): p. 389–96.
3. Van As JW, Van den Berg H, Van Dalen EC. Platinum-induced hearing loss after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2016(8): CD010181.
4. Patatt FSA, Gonçalves LF, Paiva KM, Haas P. Ototoxic effects of antineoplastic drugs: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2022; 88(1):130-40.
5. Lopes NB, Silva LAF, Samelli AG, Matas CG. Effects of chemotherapy on the auditory system of children with cancer: a systematic literature review. *Rev CEFAC.* 2020; 22(2): e13919.
6. Lester GM, Wilson WJ, Timmer BHB, Ladwa RM. Audiological ototoxicity monitoring guidelines: a review of current evidence and appraisal of quality using the AGREE II tool. *Int J Audiol.* 2023; 7:1-6.
7. Konrad-Martin D, Polaski R, DeBacker JR, Theodoroff SM, Garinis A, Lacey C et al. Audiologists' perceived value of ototoxicity management and barriers to implementation for at-risk cancer patients in VA: the OtoMIC survey. *J Cancer Surviv.* 2023;17(1): 69-81.
8. de Andrade V, Khoza-Shangase K, Hajat F. Perceptions of oncologists at two state hospitals in Gauteng regarding the ototoxic effects of cancer chemotherapy: A pilot study. *Afr J Pharmacy Pharmacol.* 2009; 3: 307–18.
9. Costa JC, Buss CH. Análise de prontuários de pacientes oncológicos quanto ao monitoramento auditivo. *Rev CEFAC.* 2009;11(2): 323–30.
10. Cronin MA, George E. The Why and How of the Integrative Review. *Organ. Res. Methods,* 2023; 26(1): 168-92.
11. Vosgrau JS, Silva LAF, Filho VO, Matas CG. A longitudinal study of the peripheral and central auditory pathways in individuals with acute lymphoid leukemia. *Clinics (Sao Paulo).* 2023; 78:100234.
12. Pecora Liberman PH, Schultz C, Goffi-Gómez MVS, Antoneli CB, Chojniak MM, Novaes PE. Evaluation of ototoxicity in children treated for retinoblastoma: preliminary results of a systematic audiological evaluation. *Clin Transl Oncol.* 2011; 13(5): 348-52.
13. Caldas ÉA, Brito LMO, Caldas PA, Rocha SCM, Ferreira Filho ED, Chein MB da C. Caracterização audiológica de crianças em tratamento oncológico. *Audiol, Commun Res.* 2015; 20(2):104–09.
14. Toral-Martiñón R, Poblano A, Collado-Corona MA, González R. Efectos del cisplatino en la función auditiva en niños con cáncer. *Evaluación por emisiones otoacústica. Gac Méd Méx.* 2003;139(6).
15. Bhagat SP, Bass JK, White ST, Wilson MW, Wu J et al. Monitoring carboplatin ototoxicity with distortion-product otoacoustic emissions in children with retinoblastoma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(10):1156-63.
16. Bhagat S, Bass J, Qaddoumi I, Brennan R, Wilson MW, Wu J, et al. Time-frequency analysis of transient-evoked otoacoustic emissions in children exposed to carboplatin chemotherapy. *Audiol Neurootol.* 2013;18(2):71-82.
17. Schmidt CM, Knief A, Lagosch AK, Deuster D, am Zehnhoff-Dinnesen A. Left-right asymmetry in hearing loss following cisplatin therapy in children--the left ear is slightly but significantly more affected. *Ear Hear.* 2008; 29(6): 830-7.
18. Weissenstein A, Deuster D, Knief A, Zehnhoff-Dinnesen AA, Schmidt CM. Progressive hearing loss after completion of cisplatin chemotherapy is common and more pronounced in children without spontaneous otoacoustic emissions before chemotherapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012 Jan;76(1):131-6.
19. Toral-Martiñón R, Shkurovich-Bialik P, Collado-Corona MA, Mora-Magaña I, Goldgrub-Listopad S, Shkurovich-Zaslavsky M. Distortion product otoacoustic emissions test is useful in children undergoing cisplatin treatment. *Arch Med Res.* 2003; 34(3): 205-8.
20. Waissbluth S, Del Valle Á, Chuang A, Becker A. Incidence and associated risk factors for platinum-induced ototoxicity in pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018; 111: 174-9.
21. Fetoni AR, Ruggiero A, Lucidi D, De Corso E, Sergi B, Conti G. et al. Audiological Monitoring in Children Treated with Platinum Chemotherapy. *Audiol Neurootol.* 2016; 21(4): 203-11.
22. 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; 59(1): 47-57.
23. Al-Noury K. Distortion product otoacoustic emission for the screening of cochlear damage in children treated with cisplatin. *Laryngoscope.* 2011;121(5):1081-4.



24. Sanfins MD, Hein TAD, Ubiali T, Colella-Santos MF. Emissões Otoacústicas Transientes e por Produto de Distorção. In: Menezes PL, Sanfins MD, Capra D, Andrade KCL, Frizzo ACF (orgs). Manual de Eletrofisiologia e Eletroacústica: um guia para clínicos. Ribeirão Preto: BookToy; 2022. p. 69-82.
25. Clemens E, van den Heuvel-Eibrink MM, Mulder RL, Kremer LCM, Hudson MM, Skinner R et al. Recommendations for ototoxicity surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCare Consortium. *Lancet Oncol.* 2019; 20(1): e29-e41.
26. American Academy of Audiology. Position Statement and Clinical Practice Guidelines: Ototoxicity Monitoring. 2009. Disponível em: https://audiology-web.s3.amazonaws.com/migrated/OtoMonGuidelines.pdf_539974c40999c1.58842217.pdf
27. American Speech-Language Hearing Association. Audiologic Management of Individuals Receiving Cochleotoxic Drug Therapy. 1994. Disponível em: <https://www.asha.org/policy/gl1994-00003/>
28. Khoza-Shangase, K.; Masondo, N. What Are the Current Audiological Practices for Ototoxicity Assessment and Management in the South African Healthcare Context? *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020; 17: 2613.
29. Fernandez KA, Garinis A, Knight K, Konrad-Martin D, Morata T, Poling GL et al. What's New in Ototoxicity Management?. *Perspect ASHA Spec Interest Groups*, 2024; 9(1): 113-23.
30. Moore B, Sheets G, Doss J, Umrigar A, Norman M, Fang Z et al. Is Methotrexate Ototoxic? Investigating the Ototoxic Late Effects of Pediatric Cancer Treatment. *Am J Audiol.* 2023; 32(3): 657-64.
31. Phelan M, Hayashi SS, Sauerburger K, Henry J, Wu N, Hayashi RJ. Prevalence of hearing screening failures in low-risk childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2022; 69(2): e29437.
32. Rajput K, Edwards L, Brock P, Abiodun A, Simpkin P, Al-Malky G. Ototoxicity-induced hearing loss and quality of life in survivors of paediatric cancer. *Int J Pediatr Otorrinolaringol.* 2020; 138: 110401.



Esta obra está licenciada com uma Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional, que permite o uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que a obra original seja devidamente citada.

