

Análise dos Limiares Auditivos da População Oncopediátrica Submetida a Tratamento Quimioterápico

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2025v71n2.4804>

Analysis of Hearing Thresholds of the Onco-Pediatric Population Submitted to Chemotherapy Treatment

Ánalisis de los Niveles de Audición en la Población Oncopediátrica Sometida a Tratamiento de Quimioterapia

Camila Franciozi¹; Viviann Magalhães Silva Borges²; Letícia Gregory³; Paulo Ricardo Gazzola Zen⁴; Lauro José Gregianin⁵; Pricila Sleifer⁶

RESUMO

Introdução: Na infância, o câncer representa um risco elevado de mortalidade, por isso a preocupação em realizar tratamentos rápidos e eficazes. Contudo, o tratamento pode resultar em efeitos colaterais graves, entre eles a ototoxicidade. **Objetivo:** Investigar a associação entre a quimioterapia e os limiares auditivos da população oncológica pediátrica. Além disso, verificar a presença de queixa auditiva, os limiares psicoacústicos por frequência, a relação entre o diagnóstico auditivo e as variáveis: idade, sexo e orelha (esquerda ou direita). **Método:** Estudo transversal, observacional e contemporâneo. Foram avaliadas 42 crianças com diagnóstico oncológico de ambos os sexos, sendo 17 do sexo feminino e 25 do sexo masculino, entre 7 e 11 anos e 11 meses de idade. Todas realizaram audiometria tonal liminar para avaliação audiológica periférica. **Resultados:** A média de idade da amostra foi de 8,7 anos (DP = 1,08). Foram diagnosticadas seis perdas auditivas sensorioneurais (14,3%) e uma perda auditiva condutiva (2,4%). Identificaram-se limiares auditivos limítrofes em 31 crianças (73,8%). **Conclusão:** Verificou-se na amostra que alterações nos limiares auditivos estão associadas à exposição à quimioterapia. Constatou-se maior prevalência de limiares limítrofes e perda auditiva na orelha esquerda, no sexo masculino, predominando na faixa etária dos 8 anos de idade.

Palavras-chave: Audição/efeitos dos fármacos; Criança; Antineoplásicos/efeitos adversos; Ototoxicidade.

ABSTRACT

Introduction: Fast and effective treatments are essential for pediatric patients with cancer due to its high risk of mortality. However, the treatment can cause severe side effects, including ototoxicity. **Objective:** To investigate the effect of chemotherapy on hearing thresholds of pediatric patients with cancer and to identify the presence of hearing complaints, psychoacoustic thresholds by frequency and the relations between hearing diagnosis and the variables age, sex and ear (left or right). **Method:** Cross-sectional, observational and contemporary study. Hearing thresholds of 42 children diagnosed with cancer of both sexes, 17 females and 25 males, aged between seven and 11 years old and 11 months were investigated. All children underwent pure tone audiometry for peripheral audiological assessment. **Results:** The sample's mean age was 8.7 years (SD = 1.08). Six children were diagnosed with sensorineural hearing loss (14.3%) and one with conductive hearing loss (2.4%). Borderline hearing thresholds were identified in 31 children (73.8%). **Conclusion:** Changes of hearing thresholds of the sample investigated were associated with chemotherapy exposure. There was a higher prevalence of borderline thresholds and left-ear hearing loss in males, predominantly in the age range of eight years old.

Key words: Hearing/drug effects; Child; Antineoplastic Agents/adverse effects; Ototoxicity.

RESUMEN

Introducción: En la infancia, el cáncer representa un alto riesgo de mortalidad, por lo que existe una preocupación por llevar a cabo tratamientos rápidos y eficaces. Sin embargo, el tratamiento puede dar lugar a efectos secundarios graves, entre ellos la ototoxicidad. **Objetivo:** Investigar el efecto de la quimioterapia sobre los niveles de audición en niños con cáncer. Además, comprobar la presencia de quejas auditivas, los umbrales psicoacústicos por frecuencia, la relación entre el diagnóstico auditivo y las variables: edad, sexo y oído (izquierdo o derecho). **Método:** Estudio transversal, observacional y contemporáneo. Se evaluaron 42 niños con diagnóstico oncológico de ambos sexos, 17 niñas y 25 niños, con edades comprendidas entre los 7 y los 11 años y 11 meses. A todos se les realizó una audiometría para la evaluación audiológica periférica. **Resultados:** La edad media de la muestra fue de 8,7 años (DE = 1,08). Se diagnosticaron seis hipoacusias neurosensoriales (14,3%) y una hipoacusia conductiva (2,4%). Se identificaron niveles de audición limítrofes en 31 niños (73,8%). **Conclusión:** Los resultados de la muestra demostraron que la quimioterapia afecta a los niveles de audición de estos pacientes. Hubo una mayor prevalencia de niveles de audición limítrofes y pérdida de audición en el oído izquierdo, en los varones, predominantemente en el grupo de edad de 8 años.

Palabras clave: Audición/efectos de los fármacos; Niño; Antineoplásicos/efectos adversos; Ototoxicidad.

¹Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Programa de Pós-Graduação em Patologia. Porto Alegre (RS), Brasil. E-mail: camifranciozi@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-9079-972X>

²Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Porto Alegre (RS), Brasil. E-mail: viviann.msb@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-5705-753X>

³Instituto do Câncer Infantil do Rio Grande do Sul, Núcleo de Atendimento ao Paciente. Porto Alegre (RS), Brasil. E-mail: letigregory@hotmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-7545-9559>

⁴UFCSPA, Departamento de Clínica Médica. Porto Alegre (RS), Brasil. E-mail: paulozen@ufcspa.edu.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-7628-4877>

⁵Instituto do Câncer Infantil do Rio Grande do Sul. Porto Alegre (RS), Brasil. E-mail: Igregianin@hcpa.edu.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-0788-7858>

⁶UFRGS, Instituto de Psicología, Departamento de Saúde e Comunicação Humana. Porto Alegre (RS), Brasil. E-mail: pricilasleifer@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-6694-407X>

Enderereço para correspondência: Viviann Magalhães Silva Borges. Rua Ramiro Barcelos, 2777 – Santa Cecília. Porto Alegre (RS), Brasil. CEP 90035003. E-mail: viviann.msb@gmail.com



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

INTRODUÇÃO

Câncer é o termo utilizado para denominar mais de 100 diferentes tipos de doenças malignas caracterizadas pelo crescimento desordenado de células, que podem invadir tecidos adjacentes ou órgãos a distância. Pelo rápido processo de divisão celular, essas células se multiplicam de maneira incontrolável, o que leva à formação de agregados que crescem, danificam os tecidos vizinhos, nutrem-se deles e alteram sua fisiologia^{1,2}. Na infância, acredita-se que a carcinogênese ocorra em razão das células que passam pelas mutações genéticas não amadurecerem conforme o esperado, mantendo suas características semelhantes ao período embrionário, tornando a proliferação dos tumores mais rápida nessa população. Por isso, pode-se afirmar que os tipos de câncer diagnosticados em crianças se diferem daqueles identificados em adultos, especialmente no que diz respeito ao tipo histológico, comportamento clínico e à localização de origem, sendo mais prevalentes as leucemias, os linfomas e os tumores do sistema nervoso central^{2,3}.

A prevalência de diagnósticos de neoplasia na população infantil corresponde a um percentual entre 1% e 4% nos diagnósticos oncológicos relatados mundialmente. No Brasil, a prevalência relatada é entre 2% e 3% nos casos totais de câncer registrados⁴. O câncer representa um risco elevado de mortalidade, sendo caracterizado no país como a primeira causa de óbito entre as crianças e adolescentes de 1 a 19 anos, representando cerca de 8% das causas de mortalidade nessa faixa etária⁵. No entanto, quando diagnosticado precocemente, apresenta um grande potencial de cura, estimado em torno de 70%, e o tratamento pode envolver o uso de quimioterapia, radioterapia e/ou cirurgia oncológica para retirada do tumor. A probabilidade de cura se eleva quando combinada mais de uma modalidade, mas também pode resultar em efeitos colaterais graves ao organismo⁷.

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 auditivas⁸. É importante ressaltar que tais perdas auditivas são caracteristicamente classificadas como bilaterais e irreversíveis, acometendo, de maneira inicial, as altas frequências, podendo ser desencadeadas logo após a primeira dose de quimioterapia^{9,10}.

A prevalência de perdas auditivas em decorrência do tratamento oncológico infantil é variável, com relatos citando percentuais entre 4% e 90% das amostras avaliadas. Essa heterogeneidade é atribuída a diversos fatores como o momento da avaliação auditiva em relação

à exposição, o tipo de tratamento adotado (quimioterapia, radioterapia, intervenção cirúrgica ou a associação dos métodos), o tipo de exame utilizado na avaliação, entre outros¹¹. Contudo, sabe-se que a exposição a drogas ototóxicas afeta inicialmente a porção basal da cóclea, comprometendo as altas frequências e, posteriormente, pode evoluir para a porção apical, atingindo as médias e baixas frequências, comprometendo mais frequências e prejudicando a compreensão dos fonemas.

Na literatura científica compulsada, verificou-se que a maioria dos estudos analisa os achados das emissões otoacústicas (EOA) como método para avaliar a audição na população infantil^{12,13}. Apesar de ser um método recomendado para identificar precocemente 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 (ATL), que é o exame considerado padrão-ouro para avaliação auditiva e cujos resultados são necessários para determinar estratégias de reabilitação auditiva^{14,15}.

Em relação aos estudos com a análise dos limiares auditivos na população exposta a quimioterápicos na infância, observou-se que poucos estudos¹⁶⁻¹⁸ realizaram a avaliação quando os pacientes ainda estavam em tratamento. Os demais estudos identificados realizaram avaliações com adultos sobreviventes do câncer infantil e não apresentaram os dados dos pacientes antes e durante o tratamento como método de monitoramento auditivo^{19,20}. Acredita-se que o fato de essas crianças não serem avaliadas com a audiometria precocemente possa ser consequência da falta da prática de ações de monitoramento auditivo como rotina nos centros de tratamento oncológico. Um estudo refere que 50% dos profissionais da equipe realizava avaliações rotineiramente²¹, ao passo que outro menciona que 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 monitorada²².

Diante do exposto, o objetivo do presente estudo é investigar o efeito do tratamento quimioterápico nos limiares auditivos da população oncológica pediátrica durante a infância, em períodos mais próximos à exposição aos quimioterápicos. Além disso, verificar a prevalência de alterações auditivas, a presença de queixa auditiva, os limiares psicoacústicos por frequência, a relação entre o diagnóstico auditivo e as variáveis: idade, sexo e orelha (esquerda ou direita).

MÉTODO

Pesquisa do tipo transversal, observacional e contemporânea. A amostra foi composta de 42 indivíduos



com diagnóstico oncológico, de ambos os sexos, com idades entre 7 e 11 anos e 11 meses, encaminhadas por hospitais parceiros do Instituto do Câncer Infantil do Rio Grande do Sul (ICI). A amostragem caracterizou-se como não probabilística e por conveniência. Foram avaliadas todas as crianças atendidas pelo setor de Fonoaudiologia do ICI, que estavam em consonância aos critérios de inclusão.

Foram incluídas crianças com diagnóstico oncológico, expostas à quimioterapia, de ambos os sexos, com idade entre 7 e 11 anos e 11 meses, sem indicadores de risco para perda auditiva prévios ao diagnóstico oncológico (síndromes genéticas, anomalias craniofaciais, hiperbilirrubinemia, prematuridade, baixo peso ao nascer, permanência em UTI neonatal por mais de cinco dias, infecções por citomegalovírus, rubéola, herpes, toxoplasmose ou vírus da imunodeficiência humana, antecedentes familiares para surdez), sem diagnóstico de perda auditiva prévia à quimioterapia, confirmado em anamnese com a família e na análise dos registros do prontuário médico do ICI, com meatoscopia sem presença de cerúmen e aptidão para a realização da pesquisa dos limiares auditivos de via aérea e via óssea e audiometria vocal no dia da avaliação. Foram excluídas crianças de outra faixa etária e aquelas que não compreenderam ou não conseguiram, por qualquer razão, realizar os procedimentos estipulados no protocolo.

O diagnóstico oncológico foi consultado no prontuário eletrônico do ICI, sendo fornecido pela equipe médica responsável no momento do encaminhamento para a instituição, a partir dos códigos da décima edição da Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)²³. Posteriormente, estes foram categorizados para análise de acordo com a Classificação Internacional de Câncer Infantil (CICI)²⁴.

Inicialmente, foi realizada uma anamnese, seguida pela inspeção dos meatos acústicos externos para verificar suas condições. A seguir, em cabine acústica, foi realizada a ATL, por via aérea, nas frequências de 250 Hz, 500 Hz, 1.000 Hz, 2.000 Hz, 3.000 Hz, 4.000 Hz, 6.000 Hz e 8.000 Hz, e por via óssea, nas frequências de 500 Hz, 1.000 Hz, 2.000 Hz, 3.000 Hz e 4.000 Hz.

Para a classificação do grau de perda auditiva das crianças, foi utilizada a classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde²⁵. Dessa forma, foi realizada a média quadrítonal das frequências testadas, sendo elas: 500 Hz, 1.000 Hz, 2.000 Hz e 4.000 Hz. Após a média ser realizada, foram considerados limiares auditivos ≤ 15 dB como audição normal, 16-30 dB como perda auditiva de grau leve, 31-60 dB como perda auditiva de grau moderado, 61-80 dB como perda auditiva de grau severo e >81 dB como perda auditiva de grau profundo. Apesar de a classificação do grau de perda adotada

considerar o resultado do cálculo da média quadrítonal, optou-se por avaliar também os limiares auditivos individualmente em cada frequência. Caso estes fossem iguais a 15 dB, foram considerados limítrofes.

Na sequência, foi realizada audiometria vocal com o Índice Percentual de Reconhecimento de Fala (IPRF) e Limiar de Reconhecimento de Fala (LRF). Para realizar o IPRF, foram apresentadas 25 palavras monossilábicas, em uma intensidade fixa e confortável (de 25 dBNA a 40 dBNA acima do valor da média tritonal das frequências de 500 Hz, 1.000 Hz e 2.000 Hz na via aérea), em cada orelha, e a criança foi orientada a repetir o que ouvia. Para realizar o LRF, a intensidade inicial utilizada também foi de 40 dBNA acima da média tritonal da via aérea, sendo esta reduzida até atingir o nível de intensidade no qual o paciente comprehendeu e repetiu 50% das palavras trissilábicas apresentadas. Para crianças com alterações de fala, foram usadas ordens simples²⁶ ou identificação de figuras. O audiômetro utilizado para realização da ATL e da audiometria vocal foi da marca Inventis, modelo Harp, previamente calibrado. Cabe ressaltar que a audiometria vocal foi realizada com o intuito de confirmar os resultados obtidos na ATL.

Após o levantamento dos dados, estes foram dispostos em planilha no programa *Microsoft Excel* e *Google Planilhas*, sendo analisados no programa *R Studio*²⁷ (versão 2020.12.0+353) em R²⁸ (versão 4.2.2). Para análise estatística, utilizaram-se o teste U de Mann-Whitney para comparação entre medianas, teste t para comparação entre médias, teste exato de Fisher para comparação de variáveis categóricas com dois níveis e teste qui-quadrado para categóricas com três ou mais níveis. O nível de significância adotado foi de 5% ($p<0,05$).

O presente estudo é parte de um projeto de pesquisa que passou pela aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, sob o número de parecer 7272930 (CAAE: 78453924.5.0000.5334), de acordo com a Resolução n.º 466/2012²⁹ do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Da amostra de 42 indivíduos com diagnóstico oncológico, 25 (59,5%) eram do sexo masculino e 17 (40,5%) do sexo feminino, com média de idade de 8,7 anos (desvio-padrão – DP $\pm 1,08$). Os diagnósticos oncológicos mais frequentes foram leucemias, doenças mieloproliferativas e doenças mielodisplásicas (47,4%). Além destes, também compuseram a amostra crianças com diagnóstico de anemia aplástica (4,8%), aplasia de medula (2,4%), aplasia de medula óssea (2,4%), linfomas e neoplasias reticuloendoteliais (4,8%), retinoblastoma (2,4%), tumores do Sistema Nervoso Central e neoplasias



intracranianas e intraespinhais diversas (16,7%), tumores de tecidos moles e outros sarcomas extraósseos (4,8%), tumores hepáticos (4,8%), e tumores renais (9,5%). Os dados da caracterização da amostra referentes aos limiares auditivos por idade, tratamento e presença de queixa auditiva estão descritos na Tabela 1.

Foram diagnosticadas sete crianças (16,6%) com perda auditiva, seis (14,2%) apresentaram perda auditiva sensorineural e uma (4,2%) apresentou perda auditiva condutiva. Para análise, foram consideradas respostas de cada orelha separadamente para identificar o percentual de perdas auditivas unilaterais ou bilaterais. De um total de 12 orelhas com perda, sete representavam o lado esquerdo, enquanto cinco ocorreram no lado direito, ou seja, observou-se um maior percentual de perdas bilaterais.

Contudo, verificou-se que, nos casos em que apenas a orelha esquerda (OE) foi afetada, a orelha direita (OD) apresentou limiares limítrofes nas frequências de 6.000 e 8.000Hz. Além disso, a configuração da perda auditiva predominante foi caracterizada pelo rebaixamento de limiares a partir de 3.000Hz, ou seja, com prejuízo em altas frequências. Na Tabela 2, constam os resultados obtidos acerca do diagnóstico audiológico da amostra, conforme a classificação estabelecida para a população infantil. Na Tabela 3, constam os percentuais de limiares limítrofes, nas orelhas com e sem perda auditiva associada.

Optou-se por analisar os limiares auditivos limítrofes (15 dB para a população pediátrica), considerando a preocupação com a possibilidade de perda auditiva futura, em razão da exposição ao tratamento quimioterápico.

Tabela 1. Caracterização da amostra

| Característica | Diagnóstico audiológico | | Total | p |
|----------------------------|--------------------------------|------------------------------------|------------------|------------------|
| | Normalidade | Limítrofe ou perda auditiva | | |
| | N (%) | N (%) | | |
| Total | 11 (26,2) | 31 (73,8) | 42 | |
| 7 | 0 (0,0) | 4 (12,9) | 4 (9,5) | 0,020 |
| 8 | 3 (27,3) | 14 (45,2) | 17 (40,5) | |
| Idade | 9 | 6 (54,5) | 3 (9,7) | 9 (21,4) |
| 10 | 1 (9,1) | 9 (29,0) | 10 (23,8) | |
| 11 | 1 (9,1) | 1 (3,2) | 2 (4,8) | |
| Quimioterapia ativa | Não | 9 (81,8) | 20 (64,5) | 29 (69,0) |
| | Sim | 2 (18,2) | 11 (35,5) | 13 (31,0) |
| Queixa auditiva | Não | 9 (81,8) | 25 (80,6) | 34 (81,0) |
| | Sim | 2 (18,2) | 6 (19,4) | 8 (19,0) |

Legendas: SNC = Sistema nervoso central; *p* referente a teste *t* para comparação entre médias, teste exato de Fisher para comparação de variáveis categóricas com 2 níveis e qui-quadrado para categóricas com 3 ou mais níveis.

Tabela 2. Diagnóstico audiológico por orelha

| Diagnóstico audiológico | Orelha direita n (%) | Orelha esquerda n (%) | Total n (%) |
|--|---------------------------------------|--|------------------------------|
| Normalidade | 37 (44,0) | 35 (41,6) | 72 (85,6) |
| Perda auditiva sensorineural de grau leve | 1 (1,2) | 2 (2,4) | 3 (3,6) |
| Perda auditiva sensorineural de grau moderado | 1 (1,2) | 1 (1,2) | 2 (2,4) |
| Perda auditiva sensorineural – Limiares auditivos rebaixados a partir de 3.000 Hz | 1 (1,2) | 1 (1,2) | 2 (2,4) |
| Perda auditiva sensorineural – Limiares auditivos rebaixados em 6.000 Hz | 1 (1,2) | 1 (1,2) | 2 (2,4) |
| Perda auditiva sensorineural – limiares auditivos rebaixados em 8.000 Hz | 1 (1,2) | 1 (1,2) | 2 (2,4) |
| Perda auditiva condutiva | 0 (0,0) | 1 (1,2) | 1 (1,2) |



Tabela 3. Limiares limítrofes por orelha, com ou sem perda auditiva associada

| | Limiares limítrofes - Orelha direita | | | Limiares limítrofes - Orelha esquerda | | |
|-----------|--------------------------------------|------------|------------|---------------------------------------|------------|------------|
| | Sim | Não | Total | Sim | Não | Total |
| Normal | 0 (0,0) | 11 (100,0) | 11 (26,2) | 0 (0,0) | 11 (100,0) | 11 (26,2) |
| Com perda | 26 (83,9) | 5 (16,1) | 31 (73,8) | 28 (90,3) | 3 (9,7) | 31 (73,8) |
| Total | 26 (61,9) | 16 (38,1) | 42 (100,0) | 28 (66,7) | 14 (33,3) | 42 (100,0) |
| p | | <0,01 | | | <0,01 | |

Legendas: p referente ao teste Exato de Fisher para comparação de variáveis categóricas com 2 níveis e qui-quadrado para categóricas com 3 ou mais níveis.

Observou-se que 24 crianças (77,4%) apresentaram limiares limítrofes na OE e 26 crianças (83,9%) na OD. Com relação à análise das frequências comprometidas nos limiares auditivos limítrofes, verificou-se que 15 crianças (51,7%) apresentaram alteração na OD e 16 crianças (55,2%) na OE, na frequência de 8.000 Hz. Na frequência de 4.000 Hz, 13 crianças (41,9%) apresentaram alteração na OE e na frequência de 6.000 Hz, 11 crianças (37,9%) apresentaram alteração igualmente na OE.

DISCUSSÃO

A amostra do presente estudo foi constituída de pacientes em sua maioria do sexo masculino. Esse dado reflete o que pesquisas epidemiológicas demonstram mundialmente acerca da prevalência de diagnósticos oncológicos em meninos e meninas^{30,31}. Apesar de não haver consenso acerca das diferenças biológicas entre os sexos que justifiquem uma maior prevalência em meninos, uma revisão dos dados sobre a incidência do câncer infantil³² mencionou maior suscetibilidade no sexo masculino em nível mundial, para a maioria dos tipos mais comuns de câncer na infância, sendo eles leucemia, linfomas, neoplasias do sistema nervoso central, neuroblastoma, retinoblastoma e tumores hepáticos. Inclusive, os achados da caracterização da presente amostra demonstram que a leucemia foi um dos diagnósticos mais prevalentes, corroborando a informação compilada na revisão.

A respeito do diagnóstico audiológico, observaram-se perdas auditivas em 16,6% da amostra, caracterizadas por perdas sensorioneurais com maior prejuízo em altas frequências. Ademais, das crianças que apresentaram perdas auditivas sensorioneurais, cinco (83,3%) foram bilaterais e três (50%) apresentaram simetria no grau da perda auditiva. O achado corrobora pesquisadores^{9,10} que demonstraram que o perfil audiológico da população oncopediátrica tende a ser representado por perdas auditivas sensorioneurais, bilaterais e simétricas, em função do alto risco de ototoxicidade nos fármacos frequentemente utilizados na terapia antineoplásica, com

ênfase para os compostos à base de platina, a vincristina e a vimblastina. Isso ocorre por causa do mecanismo fisiológico responsável pelos danos desses fármacos à cóclea, afetando inicialmente as células ciliadas localizadas na porção basal, ou seja, frequências agudas^{12,13}.

Cabe ressaltar que os outros dois casos de perda auditiva sensorineural foram assimétricos, sendo um caso de perda auditiva bilateral com diferentes graus e configurações audiometrícias e um caso de perda auditiva unilateral. Esse dado demonstra que, apesar de menos frequentes em relatos de ototoxicidade, as perdas assimétricas também podem acometer essa população, o que alerta para a importância do monitoramento e diagnóstico precoces, pois elas afetam as habilidades auditivas centrais, podendo impactar na aprendizagem e nas experiências sociais da criança. Estudos demonstram que crianças com perdas auditivas unilaterais ou assimétricas têm mais dificuldade em localizar a fonte sonora, discriminar os sons em ambientes ruidosos^{32,33} e apresentam maior fadiga auditiva, ou seja, sentem-se cansadas ao serem expostas por períodos prolongados a estímulos auditivos contínuos, como na sala de aula. Outrossim, estudos demonstram que, em casos de assimetria na detecção de informação auditiva, a carga cognitiva aumenta, pois a criança precisa fazer esforço para compensar a falta de sensibilidade do lado afetado, o que prejudica o desempenho escolar^{34,35}.

Verificou-se que uma criança presente na amostra foi diagnosticada com perda auditiva condutiva unilateral. Alguns estudos mencionam que crianças imunossuprimidas podem ser mais suscetíveis a quadros respiratórios virais que levam ao desenvolvimento de otites médias agudas^{36,37}. Além disso, a privação auditiva causada pelo comprometimento de orelha média também prejudica a compreensão da informação auditiva, impactando na interação social da criança.

Além das perdas auditivas, observou-se que um percentual significativo da amostra obteve limiares auditivos limítrofes na sua avaliação, em especial em frequências a partir de 4.000 Hz. É importante mencionar que se verificou maior ocorrência do achado na faixa etária de 8 anos de idade (45,2% da amostra). Ressalta-se, ainda, que



o dado foi identificado com maior frequência em crianças que finalizaram os protocolos quimioterápicos, ou seja, não estavam em período de quimioterapia ativa. Esses resultados reforçam a importância de um monitoramento auditivo frequente e contínuo nessas crianças, independentemente do tratamento ao qual foram expostas, pois, além do atraso no desenvolvimento da linguagem oral e escrita, e da alteração na habilidade auditiva de discriminação figura-fundo³⁸, esses limiares podem indicar alterações precoces que podem evoluir para uma perda auditiva futuramente. Um estudo demonstrou que adultos sobreviventes de câncer infantojuvenil apresentaram maior risco para necessitar de aparelhos de amplificação sonora individuais, em um período de 30 anos após o término do tratamento, sugerindo uma piora progressiva da função auditiva e em um ritmo mais rápido que adultos não expostos aos quimioterápicos. Os autores sugerem que os limiares auditivos sejam avaliados periodicamente até a vida adulta, para que a reabilitação possa beneficiar a qualidade de vida destes indivíduos³⁹.

Apesar de existirem orientações de ações de monitoramento para pacientes expostos a derivados de platina e à radioterapia, um estudo⁴⁰ evidenciou uma prevalência de 23% de falhas em triagens auditivas de pacientes que realizaram tratamentos considerados de baixo risco ototóxico, com a maior incidência de falhas ocorrendo em pacientes testados sete anos após o fim do tratamento, sugerindo que outros fármacos também podem afetar a audição, com danos observados a longo prazo. O estudo ainda realizou associações entre variáveis demográficas e o resultado da triagem, e nenhuma das variáveis influenciou no resultado, reforçando a hipótese de que a alteração auditiva foi consequência da exposição aos ototóxicos.

Outro dado relevante refere-se às queixas auditivas relatadas pelos pacientes ou seus responsáveis; 34 crianças (81%) não apresentaram algum tipo de queixa auditiva, contudo, 25 (80,6%) destas apresentaram limiares limítrofes ou perda auditiva. Esse dado destaca a importância de avaliações periódicas mesmo sem o relato de queixas, pois nem sempre os responsáveis estão cientes sobre a queixa auditiva da criança, como demonstrou um estudo⁴¹, o que pode atrasar o encaminhamento para avaliação, bem como o diagnóstico precoce.

Entre as queixas relatadas, a mais prevalente foi zumbido. Houve significativa predominância das queixas no sexo masculino (90,5%). O zumbido é um dos sintomas mais frequentes em pacientes que receberam tratamento antineoplásico, mas especificamente a quimioterapia, com uma prevalência estimada em 40% nessa população, podendo ser decorrente das lesões súbitas nas células cocleares^{42,43}. No entanto, ainda é um sinal clínico

subestimado, especialmente em crianças. Apesar disso, as recomendações atuais de monitoramento da ototoxicidade sugerem que pacientes expostos a derivados de platina têm risco aumentado de zumbido e, caso percebam o sintoma, devem ser encaminhados à avaliação audiológica^{43,44}.

A presente pesquisa apresenta algumas limitações, como o tamanho da amostra reduzido e a heterogeneidade nos diagnósticos e tratamentos aos quais as crianças foram expostas, o que impossibilitou associações mais específicas. Sendo assim, sugere-se a realização de outros estudos nessa população, para preencher estas lacunas e evidenciar a importância do monitoramento auditivo. Além disso, identificar as possíveis repercussões na qualidade de vida associada a sintomas auditivos de crianças expostas a tratamento quimioterápico.

CONCLUSÃO

Verificou-se associação entre as alterações nos limiares auditivos e exposição a tratamento quimioterápico na amostra estudada. Ademais, observou-se a presença da queixa de zumbido apresentada pelas crianças e/ou seus responsáveis, e a prevalência aumentada de limiares limítrofes e perda auditiva no sexo masculino, com maior recorrência com 8 anos de idade e na OE. Além disso, reforça-se que quaisquer tipos de privação auditiva impactam no desenvolvimento infantil, por isso é fundamental que as avaliações auditivas sejam realizadas na infância, para diagnóstico e reabilitação precoce.

CONTRIBUIÇÕES

Camila Franciozi contribuiu na concepção e no planejamento do estudo; na obtenção, análise e interpretação dos dados; e na redação. Vivianne Magalhães Silva Borges contribuiu na análise e interpretação dos dados; e na redação. Letícia Gregory contribuiu na concepção e no planejamento do estudo; na análise e interpretação dos dados; e na redação. Paulo Ricardo Gazzola Zen e Priscila Sleifer contribuíram na concepção e no planejamento do estudo; na análise e interpretação dos dados; na redação e revisão crítica. Lauro José Gregianin contribuiu na obtenção dos dados; e na redação e revisão crítica. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.



REFERÊNCIAS

1. Hu Z, Li Z, Ma Z, et al. Multi-cancer analysis of clonality and the timing of systemic spread in paired primary tumors and metastases. *Nat Genet.* 2020;52(7):701-8. doi: <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0628-z>
2. Filbin M, Monje M. Developmental origins and emerging therapeutic opportunities for childhood cancer. *Nat Med.* 2019;25(3):367-76. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0383-9>
3. Kagami L, Baldino S, MacFarland SP. Childhood cancer predisposition: an overview for the general pediatrician. *Pediatr Ann.* 2022;51(1):e15-21. doi: <https://doi.org/10.3928/19382359-20211207-01>
4. Spironello RA, Silva FMS, Cardia GFE, et al. Mortalidade infantil por câncer no Brasil. *Saúde Pesqui.* 2020;13(1):115-22. doi: <https://doi.org/10.17765/2176-9206.2020v13n1p115-122>
5. Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; [2000]. Tipos de câncer, 2022 jun 4 atualizado em 2023 jan 13. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/infantojuvenil>
6. Feliciano SVM, Santos MO, Pombo-de-Oliveira MS. Incidência e mortalidade por câncer entre crianças e adolescentes: uma revisão narrativa. *Rev Bras Cancerol.* 2018;64(3):389-96. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2018v64n3.45>
7. Santos MO, Lima FCS, Martins LFL, et al. Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025. *Rev Bras Cancerol.* 2023;69(1):e-213700. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700>
8. 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. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010181.pub2>
9. Lopes NB, Silva LAF, Samelli AG, et al. Effects of chemotherapy on the auditory system of children with cancer: a systematic literature review. *Rev CEFAC.* 2020;22(2):e13919. doi: <https://doi.org/10.1590/1982-0216/202022213919>
10. Patatt FSA, Gonçalves LF, Paiva KM, et al. Ototoxic effects of antineoplastic drugs: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2022;88(1):130-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2021.02.008>
11. Landier W. Ototoxicity and cancer therapy. *Cancer.* 2016;122(11):1647-58. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.29779>
12. Bhagat SP, Bass JK, White ST, et al. Monitoring carboplatin ototoxicity with distortion-product otoacoustic emissions in children with retinoblastoma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(10):1156-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2010.07.004>
13. Al-Noury K. Distortion product otoacoustic emission for the screening of cochlear damage in children treated with cisplatin. *Laryngoscope.* 2011;121(5):1081-4. doi: <https://doi.org/10.1002/lary.21740>
14. Sousa LCA, Piza MRT, Alvarenga K, et al. Eletrofisiologia da audição e emissões otoacústicas: princípios e aplicações clínicas. 2. ed. Ribeirão Preto: Editora Novo Conceito; 2010.
15. Sanfins MD, Hein TAD, Ubiali T, et al. Emissões otoacústicas transientes e por produto de distorção. In: Menezes PL, Sanfins MD, Capra D, et al., organizadores. Manual de eletrofisiologia e eletroacústica: um guia para clínicos. Ribeirão Preto: BookToy; 2022. p. 69-82.
16. Paulino AC, Lobo M, Teh BS, et al. Ototoxicity after intensity-modulated radiation therapy and cisplatin-based chemotherapy in children with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(5):1445-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.031>
17. Einarsson JE, Petersen H, Wiebe T, et al. Long term hearing degeneration after platinum-based chemotherapy in childhood. *Int J Audiol.* 2010;49(10):765-71. doi: <https://doi.org/10.3109/14992027.2010.485595>
18. Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004;26(10):649-55. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mph.0000141348.62532.73>
19. Almeida EOC, Umeoka WG, Viera RC, et al. Estudo audiometriico de alta fraquência em pacientes curados de câncer tratados com cisplatina. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2008;74(3):382-90. doi: <https://doi.org/10.1590/S0034-72992008000300012>
20. Clemens E, Vries CHA, Zehnhoff-Dinnesenc, A, et al. Determinants of ototoxicity in 451 platinum-treated Dutch survivors of childhood cancer: a DCOG late-effects study. *Eur J Cancer.* 2016;69:77-85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.09.023>
21. Konrad-Martin D, Polaski R, DeBacker JR, 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. doi: <https://doi.org/10.1007/s11764-022-01316-7>
22. 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. doi: <https://doi.org/10.5897/AJPP.9000214>
23. Wells RHC, Bay-Nielsen H, Braun R, et al. CID-10: classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde. São Paulo: EDUSP; 2011.



24. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, et al. International classification of childhood cancer, third edition. *Cancer*. 2005;103(7):1457-67. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.20910>
25. Organização Mundial da Saúde. Basic ear and hearing care resource [Internet]. Geneva: WHO; 2020. [acesso 2022 dez 20]. Disponível em: http://www.who.int/pbd/deafness/hearing_impairment_grades/en
26. Russo ICAP, Santos TMM. A prática da audiolgia clínica. São Paulo: Cortez, 2011.
27. RStudio [Internet]. Version 2020.12.0+353. Boston: Posit Software, PBC. 2024 abr 1 - [acesso 2023 abr 10]. Disponível em: <http://www.rstudio.com/ide>
28. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. Version 4.2.2 [sem local]: The R foundation. 2021 nov 2 - [acesso 2023 abr 10]. Disponível em: <https://www.r-project.org/>
29. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União, Brasília, DF. 2013 jun 13; Seção I:59.
30. Wu Y, Deng Y, Wei B, et al. Global, regional, and national childhood cancer burden, 1990-2019: an analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *J Adv Res*. 2022;40:233-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2022.06.001>
31. Liu Z, Yang Q, Cai N, et al. Enigmatic differences by sex in cancer incidence: evidence from childhood cancers. *Am J Epidemiol*. 2019;188(6):1130-5. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwz058>
32. Corbin NE, Buss E, Leibold LJ. Spatial hearing and functional auditory skills in children with unilateral hearing loss. *J Speech Lang Hear Res*. 2021;64(11):4495-512. doi: https://doi.org/10.1044/2021_JSLHR-20-00081
33. Vila PM, Lieu JE. Asymmetric and unilateral hearing loss in children. *Cell Tissue Res*. 2015;361(1):271-8. doi: <https://doi.org/10.1007/s00441-015-2208-6>
34. Bess FH, Davis H, Camarata S, et al. Listening-related fatigue in children with unilateral hearing loss. *Lang Speech Hear Serv Sch*. 2020;51(1):84-97. doi: https://doi.org/10.1044/2019_LSHSS-OCHL-19-0017
35. Carpenter D, Dougherty W, Sindhar S, et al. Are children with unilateral hearing loss more tired? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2022;155:111075. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2022.111075>
36. Restuti RD, Sriyana AA, Priyono H, et al. Chronic suppurative otitis media and immunocompromised status in paediatric patients. *Med J Malaysia*. 2022;77(5):619-21.
37. Dror T, Akerman M, Noor A, et al. Seasonal variation of respiratory viral infections: a comparative study between children with cancer undergoing chemotherapy and children without cancer. *Pediatr Hematol Oncol*. 2021;38(5):444-55. doi: <https://doi.org/10.1080/08880018.2020.1871137>
38. Brock PR, Knight KR, Freyer DR, et al. Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2408-17. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.1110>
39. Beyea JA, Lau C, Cooke B, et al. Long-term incidence and predictors of significant hearing loss requiring hearing assistive devices among childhood cancer survivors: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2020;38(23):2639-46. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03166>
40. Phelan M, Hayashi SS, Sauerburger K, et al. Prevalence of hearing screening failures in low-risk childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(2):e29437. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.29437>
41. Knobel KAB, Lima MCMP. Are parents aware of their children's hearing complaints? *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012;78(5):27-37
42. Meijer AJM, Clemens E, Hoetink AE, et al. Tinnitus during and after childhood cancer: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;135:1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.01>
43. Sánchez-Canteli M, Núñez-Batalla F, Martínez-González P, et al. Ototoxicity in cancer survivors: experience and proposal of a surveillance protocol. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020;95(5):290-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.08.008>
44. Clemens E, van den Heuvel-Eibrink MM, Mulder RL, 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):e29-41. doi: <https://doi.org/10.1016/S1470-204>

Recebido em 10/7/2024

Aprovado em 3/2/2025

