Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Avaliação das perdas auditivas em crianças e
adolescentes com câncer**

Aline Medeiros da Silva

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Saúde Pública para obtenção do
título de Mestre em Saúde Pública.

Área de Concentração: Epidemiologia
Orientadora: Profa. Tit. Maria do Rosário Dias
de Oliveira Latorre.

São Paulo
2006

Avaliação das perdas auditivas em crianças e adolescentes com câncer

Aline Medeiros da Silva

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública.

Área de Concentração: Epidemiologia

Orientadora: Profa. Tit. Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre.

São Paulo

2006

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

Financiamento da Fundação de Amparo à
Pesquisa do Estado de São Paulo
Bolsa de Mestrado: processo 04/11007-7
Bolsa de Auxílio à Pesquisa: processo 04/12679-9

**Às crianças e adolescentes que conheci nesta caminhada, por
mostrarem que vale a pena lutar. Sempre!**

**...Jamais esquecerei as lições de vida que aprendi com estes
seres tão especiais e vitoriosos...**

AGRADECIMENTOS

À querida Profa. Tit. Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre, pela confiança, carinho e incentivo, e por acreditar na minha capacidade como pesquisadora. Tenho profunda admiração por esta mulher que, além de excelente orientadora, é também minha grande amiga. Não poderia deixar de registrar aqui, a minha imensa gratidão por todos os momentos em que se preocupou se eu almocei direito...

Às grandes amigas Stela, Maria, Tati, Marcia, Carmen, Luciana, Susana, Fernanda e Vivian, pela amizade, carinho e incentivo. Jamais esquecerei os momentos prazerosos em nossa salinha de orientandas, a sala das Meninas Super-Poderosas! Momentos de trabalho intenso, mas também de muitas risadas, confissões, apoio mútuo, festinhas e comemorações em cada vitória.

Um agradecimento especial à Marcia, meu modelo de fonoaudióloga, por me apresentar à Faculdade de Saúde Pública e, principalmente, por acreditar que eu seria capaz.

Aos membros do exame de qualificação e da pré-banca pelas valiosas contribuições na análise deste trabalho, Dra. Lílian Cristofani, Dr. Luis Fernando Lopes e Dra. Iêda Chaves Pacheco Russo.

Aos professores do Curso de Mestrado em Saúde Pública, pelos conhecimentos transmitidos e dedicação ao ensino e pesquisa.

Aos funcionários do departamento de Epidemiologia, da secretaria de Pós-Graduação e da biblioteca da FSP/USP pelo auxílio e disponibilidade constantes.

Aos meus amigos de mestrado, Julie Christie, Shamy, Jacques, Cláudia, Alexandre, Andressa, Camila e Rosani, pelos momentos de convívio em salas de aula, bibliotecas, e momentos de descontração e reflexão no jardim da FSP/USP.

À toda equipe médica do ITACI, especialmente à Dra. Lilian Cristofani e ao Dr. Vicente Odone Filho, pela oportunidade da realização deste trabalho e por confiar a mim, os dados dos prontuários.

Aos funcionários da secretaria e do serviço de apoio do ITACI, especialmente à Joaquina, João, Rafael, Júnior, Dácio e Sideny, pela colaboração e disponibilidade durante a fase de incessante busca pelos prontuários.

Às crianças e adolescentes com câncer, e seus familiares, por serem tão receptivos e dispostos a colaborar com este estudo, mesmo nos momentos mais difíceis desta luta. Espero poder contribuir na melhoria da qualidade de vida dessas pessoas.

À Profa. e diretora da Clínica CEDIAU Dra. Iêda Chaves Pacheco Russo, pelas orientações desde o exame de qualificação, pela disponibilidade e vontade de colaborar, oferecendo seu espaço de trabalho para a realização desta pesquisa.

Às funcionárias da Clínica CEDIAU, Leide e Irene por me auxiliarem na recepção e atendimento aos pacientes, pelo delicioso cafezinho e por terem feito com que esta fase do trabalho fosse ainda mais prazerosa e gratificante.

Às minhas amigas Carol, Renata Alonso, Renata Húngaro e Viviane Souza, por sempre demonstrarem grande incentivo, apoio, torcida e valiosa amizade, mesmo nos momentos de ausência durante esta caminhada.

Aos meus pais, pelo amor e dedicação exclusiva aos filhos. Dona Neta e Seu Jura, esta conquista é nossa! Esta caminhada só foi possível graças ao amor incondicional de vocês. Obrigada pela torcida e pelo imenso esforço para que eu conseguisse me dedicar exclusivamente ao estudo. Amo vocês!

Ao meu irmão Marcelo (Zel), que apesar de achar uma loucura esta história de “pesquisadora”, foi e é fundamental na minha vida. Valeu a torcida!

À minha metade essencial, Alex, por todo amor, companheirismo, colo e incentivo (com direito a chacoalhões nos momentos de descrença), e por sonhar e construir comigo uma só vida.

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), por ter me proporcionado condições de estudo com qualidade por meio das bolsas de mestrado e de auxílio à pesquisa.

**Se você pensa que pode, ou sonha que pode, comece.
Uma jornada de mil milhas inicia-se com o primeiro passo. A
diferença entre o possível e o impossível está na determinação
de cada um. Sabem o que é impossível? É aquilo que ninguém
fez, até que alguém o faça.**

Goethe

Silva AM. **Avaliação das perdas auditivas em crianças e adolescentes com câncer** [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2006.

RESUMO

Introdução – As crianças e adolescentes com câncer recebem tratamentos que têm os mais diversos efeitos colaterais, entre eles, a ototoxicidade, que é a capacidade de provocar lesão em estruturas da orelha interna e que pode levar à perda auditiva.

Objetivos – Estimar a prevalência de perda auditiva e os fatores associados à ocorrência desta nas crianças e adolescentes tratados no Instituto de Tratamento do Câncer Infantil – ITACI, utilizando três classificações propostas na literatura. **Métodos**

– Foram analisados 94 pacientes atendidos no ITACI, no período de 2003 e 2004. Como a avaliação audiológica não é feita de rotina neste Instituto, os pacientes transferidos e os que foram a óbito não puderam ser incluídos no estudo. Os indivíduos foram submetidos a uma anamnese para verificar qualquer comprometimento auditivo. Em seguida, foi feita a inspeção visual do meato acústico externo, para verificar a presença de qualquer ocorrência que pudesse impedir a realização dos exames audiológicos. Foi realizada a avaliação dos limiares auditivos utilizando-se procedimentos de resposta condicionada (por meio da audiometria tonal liminar, audiometria lúdica condicionada ou audiometria com reforço visual), com a finalidade de determinar os limiares auditivos. Por fim, foram realizadas a timpanometria e a pesquisa dos reflexos acústicos, para avaliar as condições da orelha média. A caracterização da amostra foi realizada por meio da estatística descritiva e a análise da concordância no diagnóstico da perda auditiva para as três classificações, por meio da estatística Kappa. A análise dos fatores associados à presença de perda auditiva foi realizada por meio do teste associação pelo qui-quadrado e modelos de regressão logística univariados e múltiplos. **Resultados** – Os resultados mostraram prevalência de perda auditiva de 42,5% utilizando a classificação proposta pela *American Speech-Language-Hearing Association* (ASHA), 40,4% de acordo com a classificação proposta pelo *Pediatric Oncology Group Toxicity* (POGT) e 12,8% pela classificação de Perda Auditiva Bilateral (PAB). A concordância no diagnóstico de perda auditiva pelas classificações POGT e PAB, e para PAB e ASHA foi fraca (respectivamente, $k=0,36$ e $k=0,33$). Já a concordância entre as classificações ASHA e POGT foi quase perfeita

($k=0,96$). O único fator de risco para perda auditiva, pelas três classificações adotadas, foi o uso da cisplatina e este efeito foi potencializado com o uso concomitante da ifosfamida. **Conclusões** – A perda de audição é um efeito colateral importante nas crianças e adolescentes com câncer. A monitorização auditiva é fundamental, visto que possibilita a detecção precoce das perdas auditivas e a revisão do tratamento, além de identificar a progressão da seqüela. Recomenda-se que sejam feitas avaliações audiológicas periódicas, mesmo após o término do tratamento e que seja adotada uma classificação que contemple as perdas auditivas discretas, como a proposta pela ASHA.

Descritores: câncer infantil, ototoxicidade, perda de audição, quimioterapia.

Silva AM. **Hearing loss in children and adolescents with cancer** [Master]. São Paulo: School of Public Health, University of São Paulo; 2006.

ABSTRACT

Introduction – The treatment of childhood cancer has several side effects and the ototoxicity is one of them. It can affect the inner ear structures and may lead to a hearing loss. **Aim** – To estimate the prevalence of hearing loss and risk factors in children and adolescents attended at the Childhood Cancer Treatment Institute (ITACI), using three classifications proposed in the literature. **Methods** – 94 patients admitted at ITACI between 2003 and 2004 were analyzed. The evaluation of hearing loss is not usually done in this institution and, because of this, the patients who were transferred and those who died could not be evaluated. The parents answered a questionnaire about demographic and clinical conditions. Then, the visual inspection of the external auditory meatus was done in order to verify if there were clinical conditions to perform the audiologic evaluation. The audiologic evaluation was done using pure tone audiometry (conditioned audiometry, play audiometry or visual reinforcement audiometry), tympanometry and tests of acoustic reflexes. The statistical analysis was done using descriptive statistics, the Kappa statistics, chi-squared test and univariate and multiple logistic regression models. **Results** – The prevalence of hearing loss was 42,5% using the American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) classification, 40,4% using the Pediatric Oncology Group Toxicity (POGT) classification and 12,8%, using the bilateral hearing loss (PAB) classification. The agreement on the diagnosis of hearing loss was weak for POGT and PAB ($k=0.36$) and for PAB and ASHA ($k=0.33$). The agreement between ASHA and POGT was almost perfect ($k=0.96$). The only risk factor for hearing loss for all classifications was the use of cisplatin and its effect was higher if the patients use also the ifosfamide. **Conclusions** – Hearing loss is an important side effect in children and adolescents with cancer treated with cisplatin. It is recommended a periodic audiological monitoring, even after the patient has finished the treatment. It can early detect a hearing loss, the schedule of treatment can be reviewed and the speech-language pathologist may be indicated to address the consequences of the hearing loss. It is recommended to adopt a classification that can detect slight hearing loss (ASHA).

Key words: childhood cancer, ototoxicity, hearing loss, chemotherapy.

ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	32
2.1 Objetivo Geral	32
2.2 Objetivos Específicos	32
3 MATERIAL E MÉTODOS	33
3.1 Tipo de Estudo	33
3.2 População de Estudo	33
3.3 Metodologia	34
3.3.1 O Exame Audiológico	35
3.4 Variáveis de Estudo	37
3.4.1 variável dependente	37
3.4.2 variáveis independentes	38
3.5 Análise Estatística	39
3.6 Programas de Computador	40
3.7 Questões Éticas	40
4 RESULTADOS	41
4.1 Características demográficas	41
4.2 Características clínicas	44
4.3 Características do tratamento	46
4.4 Queixas e perdas auditivas	51
4.5 Concordância no diagnóstico da perda auditiva pelas três classificações	53
4.6 Fatores associados à presença de perda auditiva pela classificação ASHA	55
4.7 Fatores associados à presença de perda auditiva pela classificação PAB	66
4.8 Fatores associados à presença de perda auditiva pela classificação POGT	78

5 DISCUSSÃO	90
6 CONCLUSÕES	109
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	110
ANEXOS	
Anexo 1 – Formulário de Informações do Paciente	121
Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	124
Anexo 3 – Avaliação Audiológica	126
Anexo 4 – Termo de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública	128
Anexo 5 – Termo de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina	130

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo características demográficas	42
Tabela 2 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo as características sócio-econômicas	43
Tabela 3 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo topografia e uso de cisplatina e/ou ifosfamida	45
Tabela 4 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo sintomas ao diagnóstico	46
Tabela 5 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo status atual	47
Tabela 6 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo medicamentos administrados	49
Tabela 7 -	Estatística descritiva dos medicamentos utilizados no tratamento quimioterápico	50
Tabela 8 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo queixas auditivas	51
Tabela 9 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo classificação de perda auditiva	52
Tabela 10 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo a concordância entre as classificações PAB e POGT	53
Tabela 11 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo a concordância entre as classificações PAB e ASHA	53
Tabela 12 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo a concordância entre as classificações POGT e ASHA	54
Tabela 13 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo as características demográficas e perda auditiva pelo critério ASHA	55

Tabela 14 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo as características sócio-econômicas e perda auditiva pelo critério ASHA	56
Tabela 15 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo os sintomas ao diagnóstico e perda auditiva pelo critério ASHA	58
Tabela 16 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo as queixas auditivas e perda auditiva pelo critério ASHA	60
Tabela 17 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo o tratamento e perda auditiva pelo critério ASHA	61
Tabela 18 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo diagnóstico e perda auditiva pelo critério ASHA	61
Tabela 19 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo o uso de medicamentos e perda auditiva pelo critério ASHA	63
Tabela 20 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo o uso de cisplatina e/ou ifosfamida e perda auditiva pelo critério ASHA	64
Tabela 21 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo características demográficas e perda auditiva pelo critério PAB	66
Tabela 22 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo características sócio-econômicas e perda auditiva pelo critério PAB	68
Tabela 23 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo os sintomas ao diagnóstico e perda auditiva pelo critério PAB	70
Tabela 24 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo queixas auditivas e perda auditiva pelo critério PAB	72
Tabela 25 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo o tratamento e perda auditiva pelo critério PAB	73
Tabela 26 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo diagnóstico e perda auditiva pelo critério PAB	74

Tabela 27 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo o uso de medicamentos e perda auditiva pelo critério PAB	76
Tabela 28 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo o uso de cisplatina e/ou ifosfamida e perda auditiva pelo critério PAB	77
Tabela 29 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo as características demográficas e perda auditiva pelo critério POGT	78
Tabela 30 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo as características sócio-econômicas e perda auditiva pelo critério POGT	80
Tabela 31 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo os sintomas ao diagnóstico e perda auditiva pelo critério POGT	82
Tabela 32 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo queixas auditivas e perda auditiva pelo critério POGT	84
Tabela 33 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo o tratamento e perda auditiva pelo critério POGT	85
Tabela 34 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo diagnóstico e perda auditiva pelo critério POGT	85
Tabela 35 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo o uso dos medicamentos e perda auditiva pelo critério POGT	87
Tabela 36 -	Número e porcentagem de pacientes, segundo o uso de cisplatina e/ou ifosfamida e perda auditiva pelo critério POGT	88

1 INTRODUÇÃO

A incidência do câncer infantil pode ser considerada moderadamente elevada no Brasil e os maiores coeficientes padronizados, tanto para os meninos como para as meninas, estão na região sudeste (MIRRA e col., 2004). O câncer na infância, embora seja um evento raro em termos de número absoluto, merece consideração especial não só pelo desgaste psíquico e social que acarreta, mas pelos altos custos financeiros envolvidos no diagnóstico, tratamento e atendimento às seqüelas, além do impacto na vida da criança, em seus pais e no ambiente em que vive (LATORRE, 2000).

Os tipos de tumores que ocorrem em menores de 15 anos são diferentes daqueles que acontecem nos adultos, pois, nas crianças, há predomínio de leucemias, linfomas, tumores dos sistemas nervosos central e simpático, e tumores ósseos, enquanto que nos adultos predominam tumores de pulmão, estômago, intestino, próstata e mama (BRAGA e col., 2002). Também diferem em relação aos tipos histológicos, comportamento biológico, evolução clínica e respostas terapêuticas (BIANCHI e CAMARGO, 2000).

No período de 1993 a 1998 foram registrados 973 casos novos de câncer infantil na capital do Estado de São Paulo e entre o período de 1989 a 1994, foram registrados 124 casos novos em Goiânia. O diagnóstico de leucemias foi o mais freqüente na capital de São Paulo, correspondendo a 32,6% dos tumores pediátricos, e em Goiânia, foi representado por 28,2%. O diagnóstico de tumores no sistema nervoso central apresentou freqüência semelhante entre as capitais (14,4% em São Paulo e 14,5% em Goiânia). Já o diagnóstico de linfomas foi mais freqüente em Goiânia (21,8%) que na capital paulista (5,2%) (Gráfico 1).

Gráfico 1. Distribuição dos tumores infantis em São Paulo e Goiânia.

Fonte: BRAGA e col., 2002 e MIRRA e col., 2004.

Segundo os dados do Instituto Nacional de Câncer – INCA – estima-se que no ano de 2006, os tumores infantis deverão corresponder a valores compreendidos aproximadamente entre 4.700 e 19.000 casos novos, uma vez que o percentual dos tumores infantis observados nos RCBP brasileiros variou entre 1 e 4% dos casos novos de câncer no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

O aumento das taxas de sobrevivência de crianças com tumores malignos observado nas últimas duas décadas é o resultado de tratamentos mais efetivos, incluindo a quimioterapia combinada, a melhora no diagnóstico, nas técnicas cirúrgicas e radioterapêuticas, no uso combinado dos diferentes recursos terapêuticos, no tratamento de suporte e melhoria da qualidade de vida (GARRÊ e col., 1994; ILVESKOSKI e col., 1996; MIRRA e col., 2004). No entanto, as crianças e adolescentes portadores de câncer estão expostos aos mais diversos efeitos colaterais, principalmente quando submetidos à quimioterapia, que, apesar de ser uma das formas mais

promissoras de combate ao câncer, é conhecida por provocar efeitos indesejáveis, dependendo dos agentes quimioterápicos empregados.

Os efeitos colaterais podem se manifestar mais precocemente ou a longo prazo, dependendo do tipo de tratamento e da idade da criança ao ser exposta ao mesmo. Dentre os muitos efeitos colaterais, pode-se citar aqueles relacionados ao tratamento com a radioterapia, como déficit no crescimento e o hipotireoidismo e alguns provocados pela quimioterapia como a insuficiência renal, a cardiomiopatia e a perda de audição (CAMARGO e col., 2000; LOPES e col., 2000).

A ototoxicidade é definida como a reação tóxica que gera lesões nas estruturas da orelha interna, afetando o sistema auditivo e/ou vestibular e que pode levar à perda auditiva (OLIVEIRA, 1994). A ototoxicidade tem assumido um papel importante, especialmente em crianças mais jovens, visto que, geralmente, é considerada irreversível e, portanto, um sério prejuízo a longo prazo (SKINNER e col., 1990; BROCK e col., 1991).

A audição é de vital importância para o homem, visto que possibilita o desenvolvimento da linguagem e do processo de comunicação oral (RUSSO e SANTOS, 1993; BUCUVALAS e col., 2003; BREEN e col., 2004), interferindo diretamente na sua integração social. Segundo HERSH e JOHNSON (2003), o som é um importante meio de informação e a maioria das pessoas comunica-se por meio de sinais sonoros na forma de fala. Porém, pessoas com perdas auditivas podem não ser capazes de utilizar estes sinais sonoros para uma comunicação efetiva, pois as perdas auditivas, mesmo quando leves, dificultam a habilidade de ouvir e discriminar todos os sons da fala.

É extremamente importante investigar como o sistema auditivo de uma criança recebe, analisa e organiza as informações acústicas do ambiente. A criança deve ser capaz de prestar atenção, detectar, discriminar

e localizar sons, além de memorizar e integrar as experiências auditivas, para atingir o reconhecimento e a compreensão da fala (AZEVEDO, 1994). De acordo com RABINOVICH (1997), a detecção e a identificação precoce da perda auditiva possibilita a intervenção de profissionais envolvidos no processo de habilitação da criança/adolescente e permite um trabalho imediato, oferecendo condições para o desenvolvimento de fala, linguagem, social, psíquico e educacional antes que este sujeito se encontre seriamente marcado pelas conseqüências da deficiência auditiva.

Embora a detecção precoce não previna por si só os danos na audição do paciente, pode sim, alertar o especialista a considerar modificações na sua conduta por meio da utilização de tratamentos alternativos e redução e/ou mudança da dose no regime quimio e radioterápico do paciente. Caso estas medidas não sejam possíveis, a família e o paciente devem ser alertados para uma possível perda de audição, pois o prejuízo social da deficiência auditiva induzida por ototóxicos pode contribuir ainda mais para o isolamento do paciente portador de câncer. LIBERMAN e col. (2002) ainda destacam que uma perda auditiva em crianças com retinoblastoma (que potencialmente leva à cegueira) é altamente prejudicial, por determinar duas deficiências tão importantes.

KNIGHT e col. (2005) argumentam que a perda auditiva em freqüências acima de 2000 Hz em crianças pequenas, mesmo as perdas discretas e leves, podem ser significativas, pois podem dificultar a habilidade da criança de ouvir todos os sons da fala, aumentando o risco de apresentar dificuldades sociais e acadêmicas. Em adolescentes, apesar da experiência de linguagem adquirida ao longo da vida, as perdas auditivas que envolvem as freqüências abaixo de 3000 Hz afetam o reconhecimento da fala, aumentando também o risco de apresentar estas dificuldades.

As pesquisas sobre a ototoxicidade em pacientes com câncer têm contribuído para a eliminação de várias drogas ototóxicas do arsenal

terapêutico, evitando assim a surdez iatrogênica e têm possibilitado que o tratamento administrado seja mais seguro, com menos risco de surdez (OLIVEIRA, 1994).

De acordo com vários autores, há diversos fatores que podem influenciar no potencial da ototoxicidade, contribuindo para a perda auditiva, como: o agente, a dose inicial, a dose cumulativa, a duração, o uso prévio de outras drogas ototóxicas, a susceptibilidade individual, a existência de perda auditiva prévia (REDDEL e col., 1982; McHANEY e col., 1983; FAUSTI e col., 1984; SCHELL e col., 1989; RUSSO e SANTOS, 1993; BERG e col., 1999; LIBERMAN, 2000), a irradiação craniana e o método de administração (KRETSCHMAR e col., 1990; ILVESKOSKI e col., 1996). Isto significa que alguns pacientes podem estar mais predispostos à ototoxicidade do que outros (RUSSO e SANTOS, 1993). ILVESKOSKI e col. (1996) ainda salientam que na presença de um desses fatores, o risco para perda auditiva é superior a 50%.

São consideradas drogas ototóxicas os antibióticos aminoglicosídeos, alguns diuréticos, alguns outros agentes quimioterápicos, salicilatos, quinino, mostarda nitrogenada, monóxido de carbono, mercúrio e metais pesados (FAUSTI e col., 1984; OLIVEIRA, 1994; LOPES FILHO, 1997; RYBAK e WHITWORTH, 2005).

Na quimioterapia infantil, os agentes quimioterápicos mais utilizados são: antibióticos (actinomicina D, adriamicina, bleomicina, daunomicina, idarrubicina, mitozantrone e outros), agentes alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida, carboplatina e cisplatina), antimetabólitos (arabinosil citosina, 5-fluorouracil, 6-mercaptopurina, metotrexato entre outros), alcalóides (teniposide e vepeside), alcalóides derivados da vinca (vincristina e vimblastina), além de agentes diversos como topotecan, dexametasona, L-asparaginase e diuréticos (como a furosemida) (FADEN e col., 1982;

SKINNER e col., 1990; PASIC e DOBIE, 1991; BRONISCER e col., 1999; CARDINAAL e col., 2000; MARINA e col., 2005).

Na década de 80 (FADEN e col., 1982), os antibióticos já eram administrados freqüentemente em crianças hospitalizadas, especialmente em crianças com neoplasmas malignos e, embora os efeitos dos antibióticos já tivessem sido estudados em adultos, muito pouco era conhecido sobre sua farmacocinética e seus efeitos tóxicos em crianças. Atualmente, dentre os diversos grupos farmacológicos, os antibióticos aminoglicosídeos são os mais estudados e comumente usados por serem eficazes e baratos (OLIVEIRA e col., 2002). No entanto, têm seu uso clínico limitado pelos efeitos colaterais que causam e são amplamente citados por serem potentes em produzir ototoxicidade e/ou nefrotoxicidade durante o uso clínico (RYBAK e WHITWORTH, 2005).

A cisplatina é o agente quimioterápico que tem maior potencial ototóxico e é utilizado no tratamento de diferentes tumores pediátricos (SKINNER, 1990; PASIC e DOBIE, 1991; CARDINAAL e col., 2000) incluindo neuroblastoma, tumores de células germinativas, osteossarcoma, hepatoblastoma, e tumores cerebrais (SCHELL e col., 1989). Seus efeitos colaterais incluem: náusea, vômitos (McHANEY e col., 1983; SKINNER e col., 1990; BROCK e col., 1991; BERG e col., 1999), mielosupressão (SKINNER e col., 1990), nefrotoxicidade (WALKER e col., 1989; SKINNER e col., 1990; SCHWEITZER, 1993; CARDINAAL e col., 2000), neuropatias periféricas (CARDINAAL e col., 2000) e ototoxicidade (REDDEL e col., 1982; McHANEY e col., 1983; FAUSTI e col., 1984; RUIZ e col., 1989; SCHELL e col., 1989; WALKER e col., 1989; SKINNER e col., 1990; BROCK e col., 1991; NINANE e col., 1991; WEATHERLY e col., 1991; FAUSTI e col., 1993; SCHWEITZER, 1993; LOPES FILHO, 1997; ALLEN e col., 1998; BENSADON, 1998; BERG e col., 1999; CARDINAAL e col., 2000; LIBERMAN, 2000; BUCUVALAS e col., 2003; KNIGHT e col., 2005).

A ototoxicidade pela cisplatina produz lesões na cóclea, inicialmente na estria vascular e nas células ciliadas externas do giro basal, resultando em perda auditiva sensorineural nas frequências altas, a qual é, geralmente, permanente (OLIVEIRA, 1994; HUANG e col., 2002; RYBAK e WHITWORTH, 2005). No entanto, CARDINAAL e col. (2000) destacam que, até o momento, não há um consenso sobre o fato da cisplatina afetar, primeiramente, a cóclea e nem sobre o mecanismo subcelular envolvido nesta ação ototóxica. A cisplatina pode interagir com a cóclea em três diferentes níveis, isto é, no Órgão de Corti, na estria vascular, e no nervo auditivo.

Os sintomas da ototoxicidade da cisplatina incluem surdez, zumbido e otalgia. Embora possa ser desenvolvida após alguns ciclos de tratamento, a ototoxicidade freqüentemente surge no início do tratamento (BERG, 1999) e parece ser permanente na maioria dos pacientes (REDDEL e col., 1982; McHANEY e col., 1983; BROCK e col., 1991; RUIZ e col., 1989).

Estudos sobre a ototoxicidade da cisplatina têm produzido diferentes resultados em relação à incidência, severidade e ausência ou não na reversibilidade do quadro dos limiares auditivos (REDDEL e col., 1982; McHANEY e col., 1983; BROCK e col., 1991; RUIZ e col., 1989). A ototoxicidade por cisplatina foi referida entre 3% (FORASTIERE e col., 1987) e 100% (RUIZ e col., 1989) dos pacientes. A variedade entre os estudos é devida à diferença entre a dose e a duração do tratamento empregado, diferentes métodos de administração, interações com múltiplos agentes quimioterápicos durante o tratamento, a população de estudo e as classificações utilizadas para determinar a perda auditiva (FAUSTI e col., 1984; SKINNER e col., 1990; RUIZ e col., 1989).

A perda auditiva tende a ser maior com administração da cisplatina em *bolus* (uma única aplicação rápida) do que com infusão contínua. Em um estudo realizado por REDDEL e col. (1982) com pacientes tratados com

cisplatina, os autores encontraram perda auditiva em 86% dos pacientes que receberam cisplatina em *bolus* e apenas 36% entre os que receberam a droga em infusão contínua. NINANE e col. (1991) em estudo conduzido na Itália e Bélgica para verificar a toxicidade pelo uso de cisplatina+daunomicina, salientaram que a infusão contínua pode reduzir a toxicidade de ambas as drogas sem pôr em risco a atividade anti-tumoral.

Estudo brasileiro de GARCIA e col. (2003) com pacientes portadores de osteossarcoma tratados com cisplatina, mostrou que todos eles apresentaram mudança dos limiares nas altas freqüências a partir de 9000 Hz. Portanto, 100% dos pacientes apresentaram perda auditiva nas altas freqüências e em 61,2% dos casos houve perda auditiva nas freqüências até 8000 Hz. A análise dos limiares de audibilidade médios das freqüências de 250 a 18000 Hz revelou que houve mudança já após a administração do primeiro ciclo de cisplatina. Esta modificação ocorreu a partir da freqüência de 3000 Hz. Assim sendo, a audiometria de altas freqüências detectou a ototoxicidade da cisplatina já após o primeiro ciclo da droga, enquanto que na audiometria convencional, a alteração no limiar só ocorreu após a dose de 240 mg/m².

Um outro estudo, também brasileiro, realizado por BENSADON (1998) no Hospital do Câncer, no período de outubro de 1996 a abril de 1998 com 30 pacientes com tumores diversos, encontrou comprometimento auditivo em 73,33% dos pacientes tratados com cisplatina. A avaliação audiométrica nas altas freqüências (10 a 16 kHz) forneceu uma melhor detecção dos efeitos da ototoxicidade.

ALLEN e col. (1998) realizaram um estudo retrospectivo com 11 crianças com vários tipos de tumor, que receberam cisplatina durante o tratamento quimioterápico entre 1985 e 1994. Encontraram presença de perda auditiva maior que 25 dB nas freqüências acima de 4kHz, em 81% das crianças. Concluíram que o aumento da perda auditiva está associado com a

pouca idade da criança no período da primeira dose de cisplatina ($p=0,044$), com o número elevado de ciclos de quimioterapia ($p=0,042$) e com alta dose cumulativa ($p=0,036$).

McHANEY e col. (1983) analisaram 24 crianças diagnosticadas com neuroblastoma e outros tumores sólidos, tratadas com cisplatina. Observaram que 88% apresentaram perda de audição permanente e que o limiar auditivo em uma frequência específica aumentou com a dose de cisplatina.

No estudo de LI e col. (2004), com pacientes com tumores diversos tratados com cisplatina, houve aumento de risco para perda auditiva moderada a severa, em crianças mais novas e com doses cumulativas de cisplatina maior ou igual a 400 mg/m².

Estudo realizado por BERG e col. (1999) com 28 crianças com idade entre 8 e 180 meses, na data da avaliação audiológica inicial, com diversos tipos de tumores malignos tratados com cisplatina, encontrou perda auditiva bilateral simétrica nas altas frequências, em 26% das crianças avaliadas. A perda auditiva foi evidente mais precocemente no primeiro mês de tratamento quimioterápico até 50 meses após (média de 5,6 meses), e não dependeu da dose individual ou cumulativa de cisplatina.

Grande parte das pesquisas sobre ototoxicidade estudam os efeitos produzidos pela cisplatina. Porém, há estudos com outras drogas também consideradas ototóxicas, bem como com a radioterapia.

A carboplatina, droga análoga a cisplatina, é uma ótima escolha para substituir este agente, pois sua atividade antitumoral é similar, mas a toxicidade auditiva é menos severa e menos freqüente (LOSS e col., 2004). Embora a ototoxicidade da carboplatina seja referida como menor do que a ototoxicidade da cisplatina, uma grande porcentagem dos pacientes que

foram tratados com tal droga, apresenta perda auditiva nas frequências altas. No estudo de PARSONS e col. (1998), 82% das crianças com neuroblastoma apresentaram perda de audição após tratamento com doses elevadas ($2\text{g}/\text{m}^2$ como dose total) deste agente quimioterápico.

BERG e col. (1999) ainda destacaram que a carboplatina pode ser bastante tóxica, principalmente em crianças com tratamento prévio com cisplatina e outros agentes tóxicos, causando perda auditiva tanto em frequências altas quanto em frequências baixas. No estudo de KNIGHT e col. (2005), foram avaliados 67 pacientes com tumores diversos, tratados com carboplatina, cisplatina ou ambas as drogas. Encontraram 55% de perda auditiva em crianças tratadas unicamente com cisplatina, 38% entre as crianças tratadas unicamente com carboplatina e 84% de perda entre as crianças tratadas com ambas as drogas.

SMITS e col. (2006) estudaram 25 crianças diagnosticadas com retinoblastoma e que receberam apenas carboplatina (mediana de dose cumulativa = $2240\text{ mg}/\text{m}^2$). Concluíram que a carboplatina, quando não administrada com drogas potencialmente ototóxicas, pode ser utilizada em doses usuais, visto que nenhuma criança apresentou perda auditiva após o uso deste medicamento. Em um outro estudo realizado na França por BERGERON e col. (2005), com crianças com neuroblastoma tratadas apenas com carboplatina, não foi observada nenhuma alteração auditiva após seis anos de seguimento.

BUCUVALAS e col. (2003), em estudo com crianças diagnosticadas com hepatoblastoma tratadas com vincristina e cisplatina ou carboplatina pré e pós transplante de fígado, encontraram 15% das crianças com importante perda auditiva sensorineural e concluíram que a idade na data do transplante e o tempo de tratamento não se apresentaram significativas no aumento do risco para perda auditiva.

Em um estudo desenvolvido por FADEN e col. (1982), sobre os efeitos tóxicos da amicacina, os autores verificaram que 16,5% das crianças avaliadas apresentaram alteração auditiva, sendo a perda de grau leve, transitória e apenas em altas frequências. Os autores deste estudo concluíram que, se há efeitos tóxicos em crianças pelo uso da amicacina, eles são mais leves que em adultos.

PETRILLI e col. (2002) desenvolveram uma pesquisa no Brasil com a amifostina, que foi descrita por proteger o tecido normal do perigo da citotoxicidade induzida pela radiação e quimioterapia. Avaliaram dois grupos de pacientes entre 5 e 22 anos, diagnosticados com osteossarcoma, sendo um grupo tratado com amifostina antes da administração da cisplatina e carboplatina. Os pesquisadores não encontraram diferença estatística na toxicidade auditiva e observaram incidência similar de perda auditiva em ambos os grupos, na maioria dos pacientes, nos graus 1 (13%) ou 2 (48%). O mesmo foi descrito por MARINA e col. (2005), que concluíram em seu estudo que a amifostina não protege contra a ototoxicidade causada pela combinação de cisplatina, etoposide e bleomicina, em pacientes com tumores de células germinativas. Já no estudo de HYPOLITO e col. (2005), com cobaias, os autores concluíram que a amifostina, por sua ação antioxidante, atua como otoprotetor à ototoxicidade pela cisplatina. Mas salientam que seu uso não é recomendável nos casos de tumores potencialmente curáveis, por não se saber exatamente a influência da amifostina associada à cisplatina na eficácia da quimioterapia, de forma a não reduzir a atividade anti-tumoral. Encontraram proteção significativa funcional e estrutural aos efeitos ototóxicos agudos da cisplatina.

Na literatura, os estudos sobre os efeitos tardios da radioterapia no sistema auditivo em crianças são escassos. A radioterapia pode induzir a perda auditiva sensorineural, e esta perda manifesta-se mais tardiamente, podendo ocorrer após meses ou anos. Parece ser dose-associada e afeta as altas frequências. Quando associada ao uso da cisplatina, seu potencial

para causar perda auditiva é ainda maior (THIBADOUX e col., 1980; FROMM e col., 1986; WALKER e col., 1989; FONG e col., 1995; GRAU e OVERGAARD, 1996; HUANG e col., 2002; BREEN e col., 2004). O mecanismo de potencializar a toxicidade da cisplatina com o uso simultâneo ou previamente a irradiação craniana não é conhecido. Tem sido sugerido que a hiperemia pós irradiação possa causar o aumento da sensibilidade da cóclea aos danos causados pela cisplatina (WALKER e col., 1989; GRAU e OVERGAARD, 1996).

WALKER e col. (1989) estudaram quatro crianças com tumores cerebrais que adquiriram perda auditiva profunda, afetando a área crítica da percepção da fala, após receberem cisplatina e, simultaneamente ou previamente, irradiação craniana. Concluíram que a radioterapia craniana, por si só, não causa perda auditiva, porém quando associada ao uso da cisplatina, potencializa o efeito ototóxico da droga. O mesmo foi observado por SKINNER e col. (1990) em estudo com pacientes com tumores diversos.

SKOWRONSKA-GARDAS e col. (2004) realizaram um estudo na Polônia sobre os efeitos colaterais tardios da radioterapia, com pacientes diagnosticados com tumores cerebrais. Dentre as 19 crianças e adolescentes acompanhados por até 212 meses, 42% apresentaram perda auditiva. Os autores ainda destacaram que nenhum dos pacientes receberam cisplatina durante o tratamento quimioterápico.

FONG e col. (1995) realizaram um estudo com quatro crianças que apresentaram perda de audição após receberem radioterapia de megavoltagem na fossa posterior. A perda auditiva manifestou-se após alguns anos do término da radioterapia (entre 18 e 36 meses) e foi, predominantemente, nas frequências altas. Os autores destacaram a importância de obter uma avaliação audiológica antes de iniciar a radioterapia, e fazer o seguimento por, pelo menos três anos.

THIBADOUX e col. (1980) analisaram pacientes com diagnóstico de leucemia linfóide aguda, que receberam dose moderada de irradiação craniana (2400 cGy) e metotrexato e os limiares auditivos das crianças não apresentaram mudanças significativas.

Observa-se que todos os trabalhos que analisaram a ototoxicidade concentraram-se no tipo, dose e/ou número de ciclos de medicamento administrado e/ou dose total de radioterapia e nenhum ampliou a discussão sobre a existência de outros fatores que pudessem estar contribuindo para a perda auditiva.

O Instituto de Tratamento do Câncer Infantil – ITACI – é um centro de referência no tratamento do câncer pediátrico e, as crianças e adolescentes atendidos neste Instituto vêm das mais diversas regiões, com características sócio-demográficas diferentes das crianças que vivem em países desenvolvidos. Portanto, é fundamental em nossa realidade avaliar as perdas auditivas nas crianças e adolescentes tratados neste Instituto, considerando-se as características sócio-demográficas, clínicas e de tratamento empregado.

CLASSIFICAÇÕES DE PERDA AUDITIVA

Embora existam inúmeros exames para analisar a audição do indivíduo, a audiometria tonal é o teste mais freqüentemente usado para a avaliação da função auditiva. A interpretação dos resultados encontrados na audiometria tonal junto aos achados de outros testes, como a logaudiometria e as medidas da imitância acústica, é que compõem a avaliação audiológica básica (REDONDO e LOPES FILHO, 1997).

Na avaliação da função auditiva, é possível determinar a menor intensidade percebida pelo indivíduo, para cada uma das frequências testadas. A intensidade de um som está relacionada a sons fortes e fracos e, na avaliação audiométrica, é medida e expressa em decibel Nível de Audição (dB NA). Já em relação à frequência, tem-se a altura, que permite classificar o som em uma escala que varia de grave a agudo. Quanto mais alta for a frequência, mais agudo será o som. Na avaliação audiométrica, a frequência é expressa em hertz (Hz) e, usualmente, entre valores de 250 e 8000 Hz (RUSSO e SANTOS, 1993).

A interpretação dos resultados obtidos na avaliação audiométrica depende da classificação adotada. Uma classificação comumente utilizada na clínica fonoaudiológica é a de DAVIS e SILVERMAN (1970) citado por RUSSO e SANTOS (1993), baseada na determinação do grau de perda auditiva a partir da média dos limiares da via aérea nas frequências de 500, 1000 e 2000 Hz, que são as mais importantes para a compreensão da fala, considerando-se audição normal até 25 dB NA. Porém, esta classificação é a mesma para adultos e crianças e independente da doença.

Segundo HAGGARD e PRIMUS (1999), as escalas utilizadas para a classificação de perda auditiva não são semelhantes e este fato acaba por dificultar a comparação das prevalências da mesma. Existem divergências sobre qual seria a classificação mais adequada para a perda auditiva, mas o que é consenso, é que é importante adotar uma classificação de perda auditiva diferenciada para crianças. De acordo com NORTHERN e DOWNS (1989), o limiar tonal ideal para uma criança é de 15 dB ou menos em todas as frequências do audiograma (de 250 a 8000 Hz), diferentemente dos adultos, em que uma média de 20-25 dB é admissível.

Na avaliação da perda auditiva da criança, é importante ressaltar que mesmo pequenas perdas, que não provocariam alterações no adulto, podem interferir na aquisição e desenvolvimento de linguagem nas crianças

menores. Portanto, a acuidade auditiva maior em crianças é necessária para a distinção das pequenas diferenças entre alguns fonemas mais parecidos. Em uma perda auditiva, mesmo transitória, situada entre 25 e 35 dBNA, a diminuição da audição não é suficiente para fazer a criança deixar de escutar, porém pode dificultar a discriminação de determinados fonemas (NORTHERN e DOWNS, 1989).

A *American Speech-Language-Hearing Association* – ASHA (1991) (HERSH e JOHNSON, 2003) propôs uma classificação de perda auditiva para as crianças. A perda auditiva é determinada segundo os diferentes graus de dificuldade para a comunicação, considerando-se audição normal entre -10 e 15 dB NA, perda auditiva discreta entre 16 e 25 dB NA, perda auditiva leve entre 26 e 40 dB NA, perda auditiva moderada entre 41 e 55 dB NA, perda auditiva moderadamente severa entre 56 e 70 dB NA, perda auditiva severa entre 71 e 90 dB NA e perda auditiva profunda acima de 90 dB NA.

Em 1994, a *American Speech-Language-Hearing Association* – ASHA propôs uma outra classificação especificamente para pacientes tratados com medicamentos ototóxicos, a *Ototoxicity Criteria* (ASHA, 1994). Esta classificação categoriza as perdas auditivas por meio da comparação dos resultados das avaliações audiométricas anteriores, em A (aumento do limiar em 20 dB ou mais em uma frequência), B (aumento do limiar em 10 dB ou mais em duas frequências consecutivas) e C (ausência de resposta em três frequências consecutivas, as quais eram presentes nas avaliações audiométricas anteriores).

De acordo com BROCK e col. (1991), a perda auditiva especificamente induzida pela cisplatina tem sido medida por meio de audiogramas pré e pós tratamento. Entretanto, as classificações existentes para as perdas auditivas são inapropriadas para serem aplicadas em crianças com câncer, visto que as classificações mais comuns geralmente

determinam o grau de perda auditiva a partir da média dos limiares da via aérea nas frequências de 500, 1000 e 2000 Hz (como a classificação de DAVIS e SILVERMAN, 1970). Desta forma, os autores propuseram uma classificação exclusivamente para crianças tratadas com cisplatina ou outras drogas consideradas ototóxicas. Nesta classificação, as perdas auditivas são categorizadas em graus, de acordo com a frequência que apresentou limiar tonal pior que 40 dB NA: Grau 0 (limiares auditivos menores que 40 dB NA em todas as frequências), Grau 1 (perdas auditivas maiores ou iguais a 40 dB NA em 8000 Hz), Grau 2 (perdas auditivas maiores ou iguais a 40 dB NA em 4000 Hz e abaixo), Grau 3 (perdas auditivas maiores ou iguais a 40 dB NA em 2000 Hz e abaixo) e Grau 4 (perdas auditivas maiores ou iguais a 40 dB NA em 1000 Hz e nas frequências menores). A classificação proposta leva em consideração que a perda auditiva maior ou igual a 40 dB NA, em qualquer frequência, implica perda de compreensão da fala e, quanto mais afeta as frequências da fala, mais prejudicial é. Os autores consideram que a partir de 40 dB NA a perda foi, com certeza, devido a um agente externo – no caso, a droga ototóxica – e que em intensidades menores a perda auditiva poderia ocorrer devido a outros agentes.

Em 1999, o *Pediatric Oncology Group Toxicity* – POGT (HUANG e col., 2002) desenvolveu uma classificação de perdas auditivas em crianças tratadas com agentes quimioterápicos. Esta classificação também categoriza as perdas em graus: Grau 0 (audição normal), Grau 1 (perdas auditivas entre 20 e 40 dB NA em frequências maiores que 4000 Hz), Grau 2 (perda auditivas maiores ou iguais a 40 dB NA em frequências maiores ou iguais a 4000 Hz), Grau 3 (perdas auditivas maiores ou iguais a 40 dB NA em frequências maiores que 2000 Hz) e Grau 4 (perdas auditivas maiores ou iguais a 40 dB NA em 2000 Hz e abaixo). Esta classificação leva em consideração que a perda auditiva maior ou igual a 20 dB NA nas frequências maiores que 4000 Hz já implica na perda de compreensão da fala e que, quanto mais afeta as frequências entre 2000 Hz e abaixo, maior é o grau de dificuldade para a comunicação.

Uma outra classificação foi proposta pelo *National Cancer Institute* (NCI), a *Common Toxicity Criteria version 2.0* (CTC) (1999). Esta classificação categoriza as perdas auditivas em graus de 0 a 4 de acordo com os sintomas e os resultados da avaliação audiométrica: Grau 0 (audição normal), Grau 1 (perda auditiva leve sem queixas), Grau 2 (queixa de zumbido ou perda auditiva que não requer o uso de aparelho de amplificação sonora individual), Grau 3 (queixa de zumbido ou perda auditiva com necessidade de uso de aparelho de amplificação sonora individual), Grau 4 (perda auditiva severa uni ou bilateralmente). Esta classificação não foi utilizada neste estudo, pois considerou-se que ela era subjetiva, visto que é baseada em queixas clínicas e no julgamento da importância ou não do uso de aparelho de amplificação sonora individual.

Recentemente, foi proposta uma outra classificação pelo *National Cancer Institute* (NCI), a *Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0* (CTCAEv3) (2003). Esta classificação categoriza as perdas auditivas em graus de 1 a 4, por meio da comparação dos resultados das avaliações audiométricas anteriores: Grau 1 (aumento do limiar entre 15 e 25 dB em relação ao exame audiológico inicial em duas ou mais frequências consecutivas em pelo menos uma orelha), Grau 2 (aumento do limiar entre 25 e 90 dB em duas frequências consecutivas), Grau 3 (perda limiar maior ou igual a 20 dB bilateralmente nas frequências da fala, ou maior ou igual a 30 dB unilateralmente) e Grau 4 (perda suficiente para indicação de aparelho de amplificação sonora individual ou mesmo implante coclear). Esta classificação não será utilizada neste estudo, pois são necessárias, no mínimo, duas avaliações audiométricas para verificar as mudanças.

Embora as classificações propostas por Brock e col. (1991) e pelo *Pediatric Oncology Group Toxicity* (POGT) fossem feitas para avaliar a ototoxicidade em situações específicas, todas utilizaram os limiares auditivos de acordo com a intensidade, em diferentes frequências, e podem ser utilizadas independente do tipo de câncer infantil e tratamento. Por isso,

neste trabalho, optou-se por fazer a análise utilizando as três classificações (*American Speech-Language-Hearing Association* - ASHA, 1991; PAB - BROCK e col., 1991; *Pediatric Oncology Group Toxicity* - POGT, 1999).

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Estimar a prevalência de perda auditiva e os fatores associados à ocorrência desta, nas crianças e adolescentes portadores de câncer tratados no Instituto de Tratamento do Câncer Infantil – ITACI, utilizando três classificações propostas na literatura.

2.2 ESPECÍFICOS

- Determinar a prevalência de perda auditiva entre as crianças e adolescentes portadores de câncer, pelas classificações da *American Speech-Language-Hearing Association*, da Perda Auditiva Bilateral e do *Pediatric Oncology Group Toxicity*.
- Verificar a concordância das classificações da *American Speech-Language-Hearing Association*, da Perda Auditiva Bilateral e do *Pediatric Oncology Group Toxicity* no diagnóstico da perda auditiva.
- Determinar os fatores sócio-demográficos associados à presença de perda auditiva entre as crianças e adolescentes portadores de câncer, para cada uma das três classificações.
- Determinar os fatores relativos às características clínicas associados à presença de perda auditiva entre as crianças e adolescentes portadores de câncer, para cada uma das três classificações.
- Determinar os fatores relativos às características de tratamento associados à presença de perda auditiva entre as crianças e adolescentes portadores de câncer, para cada uma das três classificações.

3 MATERIAL E MÉTODOS

A presente pesquisa foi desenvolvida no Instituto de Tratamento do Câncer Infantil – ITACI – o qual é um centro de referência nacional no tratamento do câncer pediátrico, vinculado ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.1 TIPO DE ESTUDO

Este é um estudo transversal, com avaliação prospectiva.

3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foram analisados todos os pacientes de 0 a 18 anos matriculados no ITACI, no período de 2003 e 2004.

Foi feito um levantamento nas fichas de atendimento e verificou-se que foram atendidos 325 casos novos, em 2003 e 342, em 2004. Dentre estes, a maior parte (469 crianças = 70,3%) não teve confirmado o diagnóstico de câncer e foi encaminhada para outra unidade específica de atendimento no Hospital das Clínicas.

Portanto, foram selecionados para esta pesquisa 87 casos novos, atendidos em 2003 e 111 casos novos, atendidos em 2004, totalizando 198 pacientes. Dentre estes, dois foram diagnosticados em 2002 e iniciaram tratamento em 2003, sendo, portanto, incluídos no estudo. Destes 198 pacientes, 44 (22,2%) foram a óbito e 12 (6,1%) foram transferidos para outros centros de tratamento localizados em outras cidades/capitais,

restando 142 pacientes. Como a avaliação audiológica não é feita de rotina no ITACI, estes pacientes não puderam ser incluídos neste estudo.

Dentre os 142, foi possível agendar o exame de 88 pacientes e 82 exames foram realizados.

Dos 48 pacientes, nos quais não se conseguiu realizar o exame (33,8% dos 142 pacientes atendidos em 2003 e 2004), 17 moram no interior de São Paulo e 9 moram em outros Estados.

3.3 METODOLOGIA

Primeiramente, foi feito um levantamento no prontuário médico dos pacientes, para preenchimento do formulário que se encontra no Anexo 1 e, posteriormente, foram agendados o dia e a hora para a realização do exame audiológico.

A pesquisadora verificava o agendamento diário de consultas no próprio ITACI, selecionava quais eram aqueles pacientes participantes da pesquisa e comparecia ao Instituto para entrar em contato pessoalmente com os pais ou responsáveis no dia das consultas. No entanto, muitos pacientes faltavam no dia do exame e foi necessário entrar em contato com o responsável para marcar outra data.

Além disso, também foram feitos contatos telefônicos com a família, para o agendamento e realização das avaliações audiológicas. Porém, no decorrer da pesquisa, houve uma grande dificuldade para o agendamento, visto que os dados presentes nos registros do ITACI estão, em sua maioria, desatualizados.

Não foi possível encontrar todos os pacientes, pois muitos deles já receberam alta e não mais comparecem com frequência ao ITACI e parte das famílias dos pacientes residem em outras cidades (35 pacientes), em outros Estados (33 pacientes) e até mesmo em outro país (1 paciente), e somente durante o tratamento residem em moradias de parentes ou instituições não governamentais (Casas de Apoio), em São Paulo. Estes fatos acabam por dificultar o acesso a estas famílias.

Devido a dificuldade de contato com os pacientes por telefone ou pessoalmente no ITACI, os últimos agendamentos foram realizados por meio do envio de 60 telegramas. Dos 60 telegramas enviados, 16 foram devolvidos com suas respectivas justificativas: em 8, o destinatário era desconhecido, em 5 o destinatário mudou-se, em 2 não existia o número indicado e 1 foi devolvido, pois a rua estava alagada. Após o envio dos telegramas, conseguiu-se realizar mais 12 exames, totalizando 94 pacientes que realizaram a avaliação audiológica.

Para aqueles pais ou responsáveis que foram localizados, a pesquisadora apresentou a pesquisa e os que concordaram em participar do estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2) no qual há a descrição de todos os procedimentos que foram realizados na avaliação audiológica.

3.3.1 O Exame Audiológico

Inicialmente, foi realizada a anamnese com o propósito de investigar a possibilidade de qualquer sintoma ou queixa auditiva. Posteriormente, foi feita a inspeção visual do meato acústico externo com o uso do otoscópio, com o objetivo de verificar a presença de rolha de cerume ou qualquer outra ocorrência que pudesse impedir a realização dos exames audiológicos. Caso fosse verificada a presença de rolha de cerume, o paciente era

encaminhado para o médico otorrinolaringologista e, somente após a conduta médica, o exame era feito.

Em seguida, foi realizada a avaliação dos limiares auditivos utilizando-se procedimentos de resposta condicionada (por meio da audiometria tonal liminar, audiometria lúdica condicionada ou audiometria com reforço visual), com a finalidade de determinar a menor quantidade de energia acústica audível – o limiar auditivo. Este exame foi realizado em cabina acústica utilizando o audiômetro Maico MA-41 com fones TDH-39 devidamente calibrados conforme os padrões, nas frequências de 250 a 8000 Hz e, por via óssea, nas frequências de 500 a 4000 Hz, sempre que necessário para a confirmação dos achados. Quando não foi possível obter os dados da audiometria tonal utilizando os fones, como ocorreu na avaliação de algumas crianças com idade abaixo de 3 anos, o exame foi realizado em Campo Livre em cabina acústica geralmente nas frequências de 250 a 8000 Hz.

Posteriormente foi feita a logaudiometria, incluindo o Limiar de Reconhecimento de Fala (LRF) com vocábulos trissílabos ou por meio de solicitação com o uso de figuras, perguntas ou ordens simples e o Índice de Reconhecimento de Fala (IRF) com o emprego de listas de 25 vocábulos monossílabos (ou dissílabos, quando o paciente apresentava alguma dificuldade na produção dos vocábulos), com o intuito de confirmar os limiares tonais da via aérea e avaliar a habilidade de ouvir, compreender e discriminar a fala.

Em seguida, foram realizadas a timpanometria e a pesquisa dos reflexos acústicos utilizando o imitanciômetro da marca Danplex ZA-28, com o propósito de avaliar a mobilidade da membrana timpânica e avaliar as condições da orelha média, nas frequências de 500 a 4000 Hz para a obtenção do reflexo contra lateral (o tom puro é apresentado a uma das orelhas e o reflexo é observado no lado oposto) e nas frequências de 1000 e

2000 Hz para a obtenção do reflexo ipsi lateral (o tom puro é apresentado na mesma orelha na qual é observado o reflexo).

Os dados obtidos na avaliação audiológica foram registrados em ficha apropriada (Anexo 3).

Os procedimentos foram não invasivos e foram aplicados de forma simples e rápida. Esse estudo não incluiu a administração de remédios e não influenciou no acompanhamento ou tratamento das crianças e adolescentes do serviço de saúde.

Todas as avaliações audiológicas foram realizadas pela própria pesquisadora na clínica CEDIAU – Centro de Estudos dos Distúrbios da Audição.

3.4 VARIÁVEIS DE ESTUDO

3.4.1 Variável Dependente: presença de perda auditiva.

Para a definição de perda auditiva foram utilizadas três classificações:

Grau de perda auditiva (dB - nível de audição):

American Speech-Language-Hearing Association (ASHA)

Normal: -10 a 15 dB

Perda discreta: 16 a 25 dB

Perda leve: 26 a 40 dB

Perda moderada: 41 a 55 dB

Perda moderadamente severa: 56 a 70 dB

Perda severa: 71 a 90 dB

Perda profunda: >90 dB

Perda Auditiva Bilateral (PAB)

Grau 0: < 40 dB em todas as frequências

Grau 1: ≥ 40 dB em 8000 Hz

Grau 2: ≥ 40 dB em 4000 Hz e abaixo

Grau 3: ≥ 40 dB em 2000 Hz e abaixo

Grau 4: ≥ 40 dB em 1000 Hz e abaixo

Pediatric Oncology Group Toxicity (POGT)

Grau 0: audição normal

Grau 1: 20 a 40 dB em frequências > 4000 Hz

Grau 2: ≥ 40 dB em frequências ≥ 4000 Hz

Grau 3: ≥ 40 dB em frequências >2000 Hz

Grau 4: ≥ 40 dB em 2000 Hz e abaixo

Quando o paciente apresentava limiares auditivos diferentes entre as orelhas, foi considerada a que apresentou maior grau de perda auditiva. Para a análise dos fatores associados à perda auditiva, a variável foi analisada em duas categorias (normal e alterada).

3.4.2 Variáveis Independentes:

- características demográficas: sexo, cor da pele, idade ao diagnóstico e idade atual;
- características da família: renda familiar, *renda per capita*, número de pessoas que vivem com a renda e número de filhos;

- características clínicas: diagnóstico e sintomas ao diagnóstico;
- características de tratamento: status atual, tratamento radioterápico, tratamento quimioterápico, medicação administrada, dose individual, dose cumulativa e número de ciclos;
- fatores relacionados à audição: queixas e perdas auditivas;
- achados obtidos por meio da avaliação audiológica realizada: categorização das perdas auditivas em três classificações.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Primeiramente, foi feita a caracterização da amostra por meio de estatística descritiva (média, desvio-padrão, mediana e proporções) e, a seguir, foi analisada a concordância das três classificações no diagnóstico de perda auditiva, por meio da estatística Kappa. Por último, foi realizada a análise dos fatores associados à presença de perda auditiva por meio do teste de associação pelo qui-quadrado e modelos de regressão logística univariados e múltiplos para cada uma das variáveis dependentes. Foram selecionadas as variáveis que tiveram valores de $p \leq 0,200$ no teste de associação pelo qui-quadrado para o processo de modelagem múltipla.

A estratégia de modelagem múltipla foi o *stepwise forward*, na qual, a partir da variável mais significativa (pelo teste de associação pelo qui-quadrado) foram acrescentadas as outras, uma a uma. A variável permanecia no modelo múltiplo se fosse significativa do ponto de vista estatístico e/ou fosse considerada variável de ajuste. As variáveis idade da criança ao diagnóstico, renda e diagnóstico foram consideradas como variável de controle nos modelos utilizando as classificações ASHA e POGT. Este procedimento não foi adotado para a classificação PAB devido ao

pequeno número de pacientes com perda auditiva segundo esta classificação.

Em todas as análises estatísticas adotou-se o nível de significância de 5%.

3.6 PROGRAMAS DE COMPUTADOR

Foi realizada dupla digitação da base de dados utilizando o programa *Epi Info* versão 6.04 para *DOS*. Este mesmo programa foi utilizado para fazer a consistência da base de dados. O programa *SPSS* versão 12.0 para *Windows* foi utilizado para todas as análises estatísticas.

3.7 QUESTÕES ÉTICAS

Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública e da Faculdade de Medicina, ambas da Universidade de São Paulo (Anexos 4 e 5). A avaliação audiológica não envolveu nenhum procedimento invasivo e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Ao final do exame a autora deste trabalho apresentava os resultados da avaliação audiológica para os responsáveis. Os laudos foram entregues à equipe médica do ITACI para serem arquivados junto aos prontuários, com a indicação para o médico que faça o encaminhamento do paciente para um serviço especializado, se necessário.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Neste trabalho foram analisados 94 pacientes. As características demográficas podem ser observadas na Tabela 1.

O sexo masculino foi representado por pouco mais da metade dos sujeitos (52,1%). A cor da pele branca foi a que apresentou maior frequência (83,0%), seguida da cor parda/mulata (11,7%). A idade ao diagnóstico variou de 0 a 18 anos (média de 6,8 anos; desvio padrão de 4,9 anos; mediana de 5,6 anos), sendo que menos da metade dos pacientes foi diagnosticada antes dos 5 anos (45,7%). A idade atual variou de 1 a 18 anos (média de 8,6 anos; desvio padrão de 4,8 anos; mediana de 7,4 anos) e a faixa etária mais freqüente foi entre 5 e 9 anos (38,3%), seguida pela faixa de 10 anos e mais (36,2%).

Tabela 1. Número e porcentagem de pacientes, segundo as características demográficas. ITACI, 2003-2004.

Variável	Categoria	Nº	%
Sexo	Masculino	49	52,1
	Feminino	45	47,9
Cor da pele	Branca	78	83,0
	Negra/preta	2	2,1
	Parda/mulata	11	11,7
	Amarela	3	3,2
Idade ao diagnóstico (anos)	<1	8	8,5
	1 – 4	35	37,2
	5 – 9	23	24,5
	10 e +	28	29,8
Idade atual (anos)	1 – 4	24	25,5
	5 – 9	36	38,3
	10 e +	34	36,2
Total		94	100,0

A Tabela 2 apresenta os resultados quanto às características sócio-econômicas.

A renda familiar variou de US\$ 90,90 a US\$ 4545,50 (média de US\$ 637,04; desvio padrão de US\$ 758,16; mediana de US\$ 359,09) e 17,0% tinha renda menor que US\$ 200,00 (equivalente a R\$ 440,00). A renda *per capita* variou de US\$ 18,20 a US\$ 965,90 (média de US\$ 142,57; desvio padrão de US\$ 164,51; mediana de US\$ 80,68). O número de pessoas que vivem com esta renda variou de 2 a 11 pessoas (média de 4,8 pessoas; desvio padrão de 1,7 pessoas; mediana de 4 pessoas).

O número de filhos variou de 1 a 9 filhos (média de 2,7 filhos; desvio padrão de 1,5 filhos; mediana de 2 filhos).

Tabela 2. Número e porcentagem de pacientes, segundo as características sócio-econômicas. ITACI, 2003-2004.

Variável	Categoria	Nº	%
Renda familiar (US\$)*	até 199,99	16	17,0
	200,00 - 399,99	35	37,2
	400,00 - 599,99	17	18,1
	600,00 e +	26	27,7
Renda <i>per capita</i> (US\$)*	até 49,99	26	27,7
	50,00 - 99,99	32	34,0
	100,00 e +	36	38,3
Número de pessoas que vivem com esta renda	2 - 3	15	16,0
	4	40	42,5
	5 e +	39	41,5
Número de filhos	1	19	20,2
	2	36	38,3
	3 e +	39	41,5
TOTAL		94	100,0

* cada dólar equivale a R\$ 2,20

4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

O diagnóstico mais freqüente foi de leucemia linfóide (30,8%), seguido pelo grupo de tumores ósseos (8,5%) e tumor de Wilms (8,5%) (Tabela 3). O uso de cisplatina e/ou ifosfamida foi feito por pacientes com diagnóstico de leucemia linfóide, tumores ósseos, neuroblastoma, meduloblastoma, carcinoma de adrenal, carcinoma de nasofaringe, hepatoblastoma, sarcoma de partes moles, linfoma de Hodgkin, tumor de células germinativas e tumor neuroectodérmico periférico. Os pacientes com diagnóstico de tumor de Wilms, retinoblastoma, leucemia aguda não linfóide, histiocitose maligna, tumor no SNC, linfoma não Hodgkin e carcinoma de tireóide não utilizaram estas drogas.

Devido ao pequeno número de casos em algumas topografias, na análise dos fatores associados os diagnósticos foram considerados em três categorias: leucemias+linfomas, tumores sólidos que não utilizaram cisplatina e/ou ifosfamida e tumores sólidos que utilizaram cisplatina e/ou ifosfamida.

Tabela 3. Número e porcentagem de pacientes, segundo a topografia e o uso de cisplatina e/ou ifosfamida. ITACI, 2003-2004.

Topografia	Nº	%	Uso de cisplatina e/ou ifosfamida
Leucemia linfóide	29	30,8	Sim
Tumores ósseos (osteossarcoma, sarcoma de Ewing)	8	8,5	Sim
Tumor de Wilms	8	8,5	Não
Retinoblastoma	7	7,4	Não
Neuroblastoma	6	6,3	Sim
Meduloblastoma	5	5,3	Sim
Carcinoma de adrenal	5	5,3	Sim*
Carcinoma de nasofaringe	4	4,3	Sim
Hepatoblastoma	4	4,3	Sim
Sarcomas de partes moles (rabdomiossarcoma, fusocelular)	4	4,3	Sim
Leucemia aguda não linfóide	4	4,3	Não
Doença (linfoma) de Hodgkin	2	2,1	Sim
Histiocitose maligna	2	2,1	Não
Tumor de células germinativas	2	2,1	Sim
Tumor no SNC (glioblastoma multiforme)	1	1,1	Não
Linfoma não Hodgkin	1	1,1	Não
Carcinoma de tireóide	1	1,1	Não
Tumor neuroectodérmico periférico	1	1,1	Sim
Total	94	100,0	

*(utilizado por um paciente com recaída)

Dos 94 pacientes, 38 (40,4%) apresentaram sintomas de dor no corpo ao diagnóstico, seguido por febre (34,0%) e aumento de volume de massa

corporal (31,9%). O sintoma menos apresentado foi alteração motora (3,2%), citado apenas por 3 pacientes (Tabela 4).

Tabela 4. Número e porcentagem dos pacientes segundo sintomas ao diagnóstico. ITACI, 2003-2004.

Sintomas	Nº	%*
Dor no corpo	38	40,4
Febre	32	34,0
Aumento de volume de massa corporal	30	31,9
Palidez	26	27,7
Fraqueza	18	19,1
Perda de peso	16	17,0
Perda de apetite	16	17,0
Cefaléia	9	9,6
Adenomegalia	9	9,6
Anemia	9	9,6
Alteração visual	9	9,6
Náusea e vômito	8	8,5
Infecção	4	4,3
Alteração motora	3	3,2

* porcentagem calculada em relação aos 94 pacientes

4.3 CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO

Entre os 94 pacientes, 67 (71,3%) estavam vivos sem tratamento quimio ou radioterápico na data da última consulta registrada nos prontuários médicos e 27 (28,7%) estavam vivos em fase de tratamento (Tabela 5).

Tabela 5. Número e porcentagem de pacientes, segundo status atual. ITACI, 2003-2004.

Status	Nº	%
Vivo sem tratamento pós QT/RXT ou cirurgia	67	71,3
Vivo em tratamento com QT/RXT	27	28,7
Total	94	100,0

A radioterapia foi realizada em 26 pacientes (27,3%), sendo 7 (26,9%) na região do abdômen e 16 (61,5%) na região de cabeça e pescoço.

Apenas 4 pacientes (4,2%) foram submetidos somente à cirurgia e não receberam nenhum tipo de tratamento quimio ou radioterápico.

Foi realizada a hemodiálise em apenas um paciente (1,1%). O mesmo dado foi encontrado em relação ao transplante, sendo este do tipo autólogo.

A maioria dos pacientes realizou quimioterapia (89 pacientes – 94,7%), sendo que 67 pacientes (71,3%) terminaram o tratamento e 27 (28,7%) continuam em tratamento quimioterápico.

A Tabela 6 descreve o uso de medicamentos nos pacientes e a estatística descritiva da dose individual, dose cumulativa e número de ciclos está na Tabela 7.

A vincristina foi o medicamento mais utilizado entre os pacientes, correspondendo a 58,5% do total, com dose individual média de 1,28 mg/m² (desvio padrão = 0,46 mg/m²), dose individual máxima de 2,0 mg/m², dose cumulativa máxima de 88 mg/m² e média do número de ciclos de 10,67 (desvio padrão = 6,23 ciclos); seguida pela ciclofosfamida que foi administrada em 46 (48,9%) pacientes, com dose individual média de 796,33

mg/m² (desvio padrão = 550,20 mg/m²), dose individual máxima de 2400 mg/m², dose cumulativa máxima de 41440 mg/m² e média do número de ciclos de 4,47 (desvio padrão = 3,29 ciclos).

A cisplatina, droga considerada altamente ototóxica, foi administrada em 21 pacientes (22,3%), com dose individual média de 78,09 mg/m² (desvio padrão = 32,69 mg/m²), dose individual máxima de 140 mg/m², dose cumulativa máxima de 1120 mg/m² e média do número de ciclos de 4,24 (desvio padrão = 1,55 ciclos).

A carboplatina, droga análoga a cisplatina, mas considerada como de menor potencial ototóxico, foi administrada em 21 pacientes (22,3%), com dose individual média de 330,75 mg/m² (desvio padrão = 208,21 mg/m²), dose individual máxima de 775 mg/m², dose cumulativa máxima de 4500 mg/m² e média do número de ciclos de 4,14 (desvio padrão = 2,82 ciclos).

A ifosfamida, agente quimioterápico que pode ser administrado com drogas como a cisplatina, foi administrada em 20 pacientes (21,3%), com dose individual média de 2495,79 mg/m² (desvio padrão = 887,48 mg/m²), dose individual máxima de 4000 mg/m², dose cumulativa máxima de 112000 mg/m² e média do número de ciclos de 3,30 (desvio padrão = 2,47 ciclos).

O medicamento 6-mercaptopurina foi administrado em 34% dos pacientes, com dose individual de 75 mg/m². Por ser este um medicamento de uso contínuo, não foi possível registrar a dose cumulativa, bem como o número de ciclos. O mesmo pode ser observado no uso do prednisona, o qual foi receitado para 5,3% dos pacientes.

Devido à grande variabilidade dos dados e a amostra não ser muito grande, na análise dos fatores associados só foi considerado o uso (ou não) do medicamento e foram considerados apenas os medicamentos utilizados por, pelo menos, 10% da amostra.

Tabela 6. Número e porcentagem dos pacientes, segundo medicamentos administrados. ITACI, 2003-2004.

Medicamentos	N°	%*
Ácido Folínico	31	33,0
Actinomicina D	18	19,1
Adriamicina	39	41,5
Arabinosil Citosina (dose alta)	15	16,0
Arabinosil Citosina (dose baixa)	33	35,1
L-Asparaginase (U)	26	27,7
Bleomicina	2	2,1
Carboplatina	21	22,3
Ciclofosfamida	46	48,9
Cisplatina	21	22,3
Daunomicina	27	28,7
Dexametasona	35	37,2
Etoposide	42	44,7
5-Fluorouracil	7	7,4
Ifosfamida	20	21,3
Imidazol-Carboxamida	1	1,1
6-Mercaptopurina	32	34,0
Metotrexato (dose alta)	34	36,2
Metotrexato (dose baixa)	35	37,2
Prednisona	5	5,3
Teniposide	11	11,7
Topotecan	6	6,4
Vancomicina	6	6,4
Vimblastina	4	4,3
Vincristina	55	58,5
Metotrexato (intratecal)	29	30,9
Arabinosil Citosina (intratecal)	29	30,9
Dexametasona (intratecal)	24	25,5

* porcentagem calculada em relação aos 94 pacientes

Tabela 7. Estatística descritiva dos medicamentos utilizados no tratamento quimioterápico. ITACI, 2003-2004.

Droga	Uso Nº (%)	Dose individual (mg/m ²)			Dose Cumulativa (mg/m ²)			Nº de ciclos		
		Média (dp)	Mediana	Mín-máx	Média (dp)	Mediana	Mín-máx	Média (dp)	Mediana	Mín-máx
Ácido Fólico	31 (33,0)	193,33 (187,77)	155	25-400	533,33 (57,73)	500	500-600	4 (0)	4	4-4
Actinomicina D	18 (19,1)	0,88 (0,33)	0,85	0,3-1,7	22,37 (34,24)	5,25	0,8-100,8	7,44 (4,39)	7,5	1-14
Adriamicina	39 (41,5)	32,18 (17,05)	25	7-95	187,13 (195,07)	98	28-800	3,74 (1,84)	3,5	2-8
AraC (dose baixa)	33 (35,1)	206,67 (194,49)	100	35-700	3811,81 (5715,48)	1980	120-31500	4,79 (3,57)	3	2-15
AraC (dose alta)	15 (16,0)	1470 (874,40)	1000	500-3200	7886,67 (3376,52)	9000	2000-12750	2,80 (1,01)	3	1-5
L-Asparaginase (U)*	26 (27,7)	5136,54 (2505,50)	4000	1700-10000	39486,54 (23973,54)	33400	3400-105000	7,96 (3,66)	8	2-17
Bleomicina	2 (2,1)	12,5 (3,54)	12,5	10-15	75 (21,21)	75	60-90	3 (0)	3	3-3
Carboplatina	21 (22,3)	330,75 (208,21)	275	100-775	1852 (1232,41)	1650	140-4500	4,14 (2,82)	4	1-12
Ciclofosfamida	46 (48,9)	796,33 (550,20)	700	50-2400	7982,56 (10002,58)	4200	200-41440	4,47 (3,29)	4	1-14
Cisplatina	21 (22,3)	78,09 (32,69)	75	20-140	421,67 (280,58)	390	75-1120	4,24 (1,55)	4	1-8
Daunomicina	27 (28,7)	25,85 (13,01)	20	12-65	100,27 (68,42)	80	36-300	3,52 (1,34)	4	2-8
Dexametasona	35 (37,2)	3 (2,38)	2	1-8	34,40 (38,14)	30	2-96	5 (5,96)	2	1-15
Etoposide	42 (44,4)	329,75 (925,86)	177,5	30-6000	2482,62 (3324,93)	1320	150-18000	4,10 (3,11)	4	1-15
5-Fluorouracil	7 (7,4)	845,71 (431,23)	1000	320-1400	16785,71 (14693,58)	20000	1000-38500	3,43 (2,07)	4	1-7
Ifosfamida	20 (21,3)	2495,79 (887,48)	2500	570-4000	38423,68 (36864,41)	20000	2850-112000	3,30 (2,47)	2	1-8
Imidazol	1 (1,1)	730 (--)	730	730-730	1460 (--)	1460	1460-1460	2 (--)	2	2-2
6-Mercaptopurina	32 (34)	75 (0)	75	75-75	----	----	----	----	----	----
Metotrexato (dose alta)	34 (36,2)	2818,82 (3327,16)	1600	200-15000	13390,29 (24184,64)	6200	800-120000	3,91 (1,38)	4	2-8
Metotrexato (dose baixa)	35 (37,2)	61,69 (59,53)	30	10-230	940 (1105,75)	480	20-4860	16,77 (19,05)	11	1-77
Prednisona	5 (5,3)	30 (14,14)	30	20-40	----	----	----	----	----	----
Teniposide	11 (11,7)	250 (115,04)	215	100-440	1632,27 (989,89)	1620	400-3500	6,64 (3,23)	6	2-14
Topotecan	6 (6,4)	534,27 (1305,94)	1,2	0,5-3200	5356,02 (13052,85)	36,80	4-32000	4,50 (2,51)	4,5	2-8
Vancomicina	6 (6,4)	344 (164,10)	350	120-500	10500 (--)	10500	10500-10500	1 (--)	1	1-1
Vimblastina	4 (4,3)	86,60 (162,28)	7	2,4-330	1095,90 (2129,46)	42	9,6-4290	5,75 (4,86)	3,5	3-13
Vincristina	55 (58,5)	1,28 (0,46)	1,2	0,4-2,0	17,68 (18,05)	12	1-88	10,67 (6,23)	10	1-25
Metotrexato (intratecal)	29 (30,9)	11,65 (1,08)	12	8-12	86,21 (66,11)	84	24-348	7,38 (5,48)	7	2-29
AraC (intratecal)	29 (30,9)	38,45 (4,84)	40	20-40	285 (221,48)	280	80-1160	7,38 (5,48)	7	2-29
Dexametasona (intratecal)	24 (25,5)	1,78 (0,45)	2	0,6-2,0	14,24 (11,35)	14	4-58	8,13 (5,62)	7,5	2-29

* Unidades Internacionais (UI)

4.4 QUEIXAS E PERDAS AUDITIVAS

A queixa auditiva mais citada foi a otite (22,3%), seguida de otalgia (16,0%), tontura (16,0%), dificuldade de audição (14,9%) e infecção de vias aéreas superiores (13,8%) (Tabela 8).

Tabela 8. Número e porcentagem dos pacientes, segundo queixas auditivas. ITACI, 2003-2004.

Queixas Auditivas	Nº	%*
Dificuldade de Audição	14	14,9
Otite	21	22,3
Otalgia	15	16,0
Otorréia	8	8,5
Tontura	15	16,0
Zumbido	7	7,4
Infecção de vias aéreas superiores	13	13,8
Sensação de plenitude auricular	7	7,4

* porcentagem calculada em relação aos 94 pacientes

A Tabela 9 mostra a classificação das perdas auditivas de acordo com as três diferentes classificações. Observa-se que, de acordo com a classificação proposta pela *American Speech Hearing Association* – ASHA, 54 (57,5%) pacientes apresentaram limiares auditivos dentro da normalidade e 30 (31,9%) apresentaram perda auditiva entre discreta e leve. Já considerando a classificação PAB, 82 (87,2%) pacientes obtiveram limiares auditivos classificados em Grau 0 e 5 (5,3%) pacientes em Grau 1. Por último, considerando a classificação proposta pelo *Pediatric Oncology Group Toxicity* – POGT, apenas 56 (59,6%) pacientes apresentaram Grau 0 e 29 (30,8%) apresentaram Grau 1, ou seja, resultado semelhante ao encontrado utilizando-se a classificação proposta pela ASHA.

É importante observar que a perda moderadamente severa (classificação ASHA) e perda Grau 3 (classificações PAB e POGT) foram constatadas em 7 (7,4%) pacientes de acordo com a ASHA, em 4 (4,3%) pacientes de acordo com a PAB e 5 (5,3%) pacientes de acordo com o POGT, superando os resultados encontrados para a perda moderada (classificação ASHA) e para o Grau 2 (classificações PAB e POGT).

Tabela 9. Número e porcentagem de pacientes, segundo classificação de perda auditiva. ITACI, 2003-2004.

Classificação	Categoria	Nº	%
ASHA	Normal	54	57,5
	Perda Discreta	16	17,0
	Perda Leve	14	14,9
	Perda Moderada	2	2,1
	Perda Moderadamente severa	7	7,4
	Perda Severa	1	1,1
PAB	Grau 0	82	87,2
	Grau 1	5	5,3
	Grau 2	2	2,1
	Grau 3	4	4,3
	Grau 4	1	1,1
POGT	Grau 0	56	59,6
	Grau 1	29	30,8
	Grau 2	3	3,2
	Grau 3	5	5,3
	Grau 4	1	1,1
TOTAL		94	100,0

4.5 CONCORDÂNCIA NO DIAGNÓSTICO DA PERDA AUDITIVA PELAS TRÊS CLASSIFICAÇÕES

A concordância no diagnóstico de perda auditiva pelas classificações POGT e PAB foi fraca ($Kappa = 0,36$; $p < 0,001$; Tabela 10), o mesmo ocorrendo para a PAB em relação à ASHA ($Kappa = 0,33$; $p < 0,001$; Tabela 11). Já a concordância entre as classificações ASHA e POGT foi quase perfeita ($Kappa = 0,96$; $p < 0,001$; Tabela 12).

Tabela 10. Número e porcentagem de pacientes, segundo a concordância entre as classificações PAB e POGT. ITACI, 2003-2004.

PAB	POGT				Total	
	Grau 0		Graus 1 a 4			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Grau 0	56	100,0	26	68,4	82	87,2
Graus 1 a 4	--	--	12	31,6	12	12,8
TOTAL	56	100,0	38	100,0	94	100,0

Kappa = 0,36 ($p < 0,001$)

Tabela 11. Número e porcentagem de pacientes, segundo a concordância entre as classificações PAB e ASHA. ITACI, 2003-2004.

PAB	ASHA				Total	
	Normal		Perda			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Grau 0	54	100,0	28	70,0	82	87,2
Graus 1 a 4	--	--	12	30,0	12	12,8
TOTAL	54	100,0	40	100,0	94	100,0

Kappa = 0,33 ($p < 0,001$)

Tabela 12. Número e porcentagem de pacientes, segundo a concordância entre as classificações POGT e ASHA. ITACI, 2003-2004.

POGT	ASHA				Total	
	Normal		Perda			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Grau 0	54	100,0	2	5,0	56	59,6
Graus 1 a 4	--	--	38	95,0	38	40,4
TOTAL	54	100,0	40	100,0	94	100,0

Kappa = 0,96 (p<0,001)

4.6 FATORES ASSOCIADOS À PRESENÇA DE PERDA AUDITIVA PELA CLASSIFICAÇÃO ASHA

A Tabela 13 apresenta os resultados relativos às variáveis demográficas. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa nas porcentagens de perda auditiva pela classificação ASHA com nenhuma variável demográfica, a saber: sexo ($p=0,722$), cor da pele ($p=0,076$), idade ao diagnóstico ($p=0,089$) e idade atual ($p=0,055$). Foram selecionadas para o processo de modelagem múltipla as variáveis cor da pele, idade ao diagnóstico e idade atual, pois tiveram $p<0,200$.

Tabela 13. Número e porcentagem de pacientes, segundo as características demográficas e perda auditiva pela classificação ASHA. ITACI, 2003-2004.

Variável	Categoria	Normal		Perda		Total		p
		N°	%	N°	%	N°	%	
Sexo	Masculino	29	59,2	20	40,8	49	100,0	0,722
	Feminino	25	55,6	20	44,4	45	100,0	
Cor da pele	Branca	48	61,5	30	38,5	78	100,0	0,076
	Não branca	6	37,5	10	62,5	16	100,0	
Idade ao diagnóstico (anos)	< 1	5	62,5	3	37,5	8	100,0	0,089
	1 – 4	21	60,0	14	40,0	35	100,0	
	5 – 9	17	73,9	6	26,1	23	100,0	
	10 e +	11	39,3	17	60,7	28	100,0	
Idade atual (anos)	1 – 4	13	54,2	11	45,8	24	100,0	0,055
	5 – 9	26	72,2	10	27,8	36	100,0	
	10 e +	15	44,1	19	55,9	34	100,0	
TOTAL		54	57,4	40	42,6	94	100,0	

A Tabela 14 apresenta os resultados quanto às características sócio-econômicas. Também neste caso, observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa nas porcentagens de perda auditiva pela ASHA

e as variáveis renda familiar ($p=0,788$), renda *per capita* ($p=0,389$), número de pessoas que vivem com esta renda ($p=0,340$) e número de filhos ($p=0,072$). A variável número de filhos foi selecionada para o processo de modelagem múltipla, pois apresentou $p<0,200$.

Tabela 14. Número e porcentagem de pacientes, segundo características sócio-econômicas e perda auditiva pela classificação ASHA. ITACI, 2003-2004.

Variável	Categoria	Normal		Perda		Total		p
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Renda familiar (US\$)*	Até 199,99	10	62,5	6	37,5	16	100,0	0,788
	200,00 – 399,99	18	51,4	17	48,6	35	100,0	
	400,00 – 599,99	11	64,7	6	35,3	17	100,0	
	600,00 e +	15	57,7	11	42,3	26	100,0	
Renda <i>per capita</i> (US\$)*	Até 49,99	12	46,2	14	53,8	26	100,0	0,389
	50,00 – 99,99	20	62,5	12	37,5	32	100,0	
	100,00 e +	22	61,1	14	38,9	36	100,0	
Nº de pessoas que vivem com esta renda	2 – 3	10	66,7	5	33,3	15	100,0	0,340
	4	25	62,5	15	37,5	40	100,0	
	5 e +	19	48,7	20	51,3	39	100,0	
Número de filhos	1	13	68,4	6	31,6	19	100,0	0,072
	2	24	66,7	12	33,3	36	100,0	
	3 e +	17	43,6	22	56,4	39	100,0	
TOTAL		54	57,4	40	42,6	94	100,0	

* cada dólar equivale a R\$ 2,20

A Tabela 15 apresenta os resultados quanto às variáveis relativas aos sintomas ao diagnóstico. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre a perda auditiva e dor no corpo ($p=0,724$), aumento de volume de massa corporal ($p=0,917$), fraqueza ($p=0,159$), perda de peso ($p=0,915$), perda de apetite ($p=0,119$), cefaléia ($p=0,407$),

adenomegalia ($p=0,556$), alteração visual ($p=0,904$) e náusea e vômito ($p=0,052$).

Houve diferença estatisticamente significativa nas perdas auditivas pela classificação ASHA para as variáveis febre (sim=21,9% x não=53,2%; $p=0,004$), palidez (sim=19,2% x não=51,5%; $p=0,005$), anemia (sim=11,1% x não=45,9%; $p=0,045$), infecção (sim=100,0% x não=40,0%; $p=0,018$) e alteração motora (sim=100,0% x não=40,7%; $p=0,041$).

Foram selecionadas para o processo de modelagem múltipla as variáveis febre, palidez, fraqueza, perda de apetite, anemia e náusea e vômito, pois tiveram $p<0,200$. As variáveis infecção e alteração motora não foram selecionadas para a modelagem múltipla, pois na tabela de contingência houve casela com frequência zero.

Tabela 15. Número e porcentagem de pacientes, segundo os sintomas ao diagnóstico e perda auditiva pela classificação ASHA. ITACI, 2003-2004.

Variável	Categoria	Normal		Perda		Total		p
		N°	%	N°	%	N°	%	
Dor no corpo	Sim	21	55,3	17	44,7	38	100,0	0,724
	Não	33	58,9	23	41,1	56	100,0	
Febre	Sim	25	78,1	7	21,9	32	100,0	0,004
	Não	29	46,8	33	53,2	62	100,0	
Palidez	Sim	21	80,8	5	19,2	26	100,0	0,005
	Não	33	48,5	35	51,5	68	100,0	
Aumento de vol. de massa corporal	Sim	17	56,7	13	43,3	30	100,0	0,917
	Não	37	57,8	27	42,2	64	100,0	
Fraqueza	Sim	13	72,2	5	27,8	18	100,0	0,159
	Não	41	53,9	35	46,1	76	100,0	
Perda de peso	Sim	9	56,3	7	43,8	16	100,0	0,915
	Não	45	57,7	33	42,3	78	100,0	
Perda de apetite	Sim	12	75,0	4	25,0	16	100,0	0,119
	Não	42	53,8	36	46,2	78	100,0	
Cefaléia	Sim	4	44,4	5	55,6	9	100,0	0,407
	Não	50	58,8	35	41,2	85	100,0	
Adenomegalia	Sim	6	66,7	3	33,3	9	100,0	0,556
	Não	48	56,5	37	43,5	85	100,0	
Anemia	Sim	8	88,9	1	11,1	9	100,0	0,045
	Não	46	54,1	39	45,9	85	100,0	
Alteração visual	Sim	5	55,6	4	44,4	9	100,0	0,904
	Não	49	57,6	36	42,4	85	100,0	
Náusea e vômito	Sim	2	25,0	6	75,0	8	100,0	0,052
	Não	52	60,5	34	39,5	86	100,0	
Infecção	Sim	0	0,0	4	100,0	4	100,0	0,018
	Não	54	60,0	36	40,0	90	100,0	
Alteração motora	Sim	0	0,0	3	100,0	3	100,0	0,041
	Não	54	59,3	37	40,7	91	100,0	
TOTAL		54	57,4	40	42,6	94	100,0	

Na Tabela 16 podem ser observados os resultados relativos às queixas auditivas atuais. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa nas porcentagens de perda auditiva pela classificação ASHA e a presença de otalgia ($p=0,725$), otorréia ($p=0,233$), zumbido ($p=0,066$), infecção de vias aéreas superiores ($p=0,777$) e sensação de plenitude auricular ($p=0,071$).

Merece destaque que houve diferença estatisticamente significativa para a variável dificuldade de audição, pois dos 14 pacientes que referiram esta queixa, 85,7% efetivamente tinha perda auditiva ($p<0,001$). Além desta variável, a presença de otite (sim=23,8% x não=47,9%; $p=0,049$) e de tontura (sim=66,7% x não=35,6%; $p=0,026$) também foram significativas.

As variáveis dificuldade de audição, otite, tontura, zumbido e sensação de plenitude auricular foram selecionadas para o processo de modelagem múltipla, pois apresentaram $p<0,200$.

Tabela 16. Número e porcentagem de pacientes, segundo as queixas auditivas e perda auditiva pela classificação ASHA. ITACI, 2003-2004.

Variável	Categoria	Normal		Perda		Total		p
		N°	%	N°	%	N°	%	
Dificuldade de Audição	Sim	2	14,3	12	85,7	14	100,0	<0,001
	Não	52	65,0	28	35,0	80	100,0	
Otite	Sim	16	76,2	5	23,8	21	100,0	0,049
	Não	38	52,1	35	47,9	73	100,0	
Otalgia	Sim	8	53,3	7	46,7	15	100,0	0,725
	Não	46	58,2	33	41,8	79	100,0	
Otorréia	Sim	3	37,5	5	62,5	8	100,0	0,233
	Não	51	59,3	35	40,7	86	100,0	
Tontura	Sim	5	33,3	10	66,7	15	100,0	0,026
	Não	47	64,4	26	35,6	73	100,0	
Zumbido	Sim	2	28,6	5	71,4	7	100,0	0,066
	Não	48	64,0	27	36,0	75	100,0	
Infecção de vias aéreas superiores	Sim	7	53,8	6	46,2	13	100,0	0,777
	Não	47	58,0	34	42,0	81	100,0	
Sensação de plenitude auricular	Sim	2	28,6	5	71,4	7	100,0	0,071
	Não	47	63,5	27	36,5	74	100,0	
TOTAL		54	57,4	40	42,6	94	100,0	

A Tabela 17 apresenta os dados relativos ao tratamento. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa se o paciente estava ou não em tratamento atualmente (sim=33,3% x não=46,3%; p=0,251), mas houve diferença estatisticamente significativa em relação ao tratamento radioterápico (sim=61,5% x não=35,3%; p=0,021), sendo esta última variável selecionada para a modelagem múltipla.

Tabela 17. Número e porcentagem de pacientes, segundo o tratamento e perda auditiva pela classificação ASHA. ITACI, 2003-2004.

Variável	Categoria	Normal		Perda		Total		p
		N°	%	N°	%	N°	%	
Tratamento atual com QT e/ou RXT	Sim	18	66,7	9	33,3	27	100,0	0,251
	Não	36	53,7	31	46,3	67	100,0	
Tratamento com RXT	Sim	10	38,5	16	61,5	26	100,0	0,021
	Não	44	64,7	24	35,3	68	100,0	
TOTAL		54	57,4	40	42,6	94	100,0	

Conforme pode ser observado na Tabela 18, houve diferença estatisticamente significativa entre perda auditiva e diagnóstico ($p=0,005$), com maiores porcentagens de perdas em pacientes com tumores sólidos que utilizaram cisplatina e/ou ifosfamida (61,5%), quando comparado com pacientes com outros tumores sólidos (36,8%) e com pacientes com leucemia ou linfoma (25,0%). Esta variável foi selecionada para o processo de modelagem múltipla, pois apresentou $p<0,200$.

Tabela 18. Número e porcentagem de pacientes, segundo diagnóstico e perda auditiva pela classificação ASHA. ITACI, 2003-2004.

Diagnóstico	Normal		Perda		Total		p
	N°	%	N°	%	N°	%	
Tumor sólido não tratado com cisplatina e/ou ifosfamida	12	63,2	7	36,8	19	100,0	0,005
Tumor sólido tratado com cisplatina e/ou ifosfamida	15	38,5	24	61,5	39	100,0	
Leucemias+linfomas	27	75,0	9	25,0	36	100,0	
TOTAL	54	57,4	40	42,6	94	100,0	

A Tabela 19 apresenta os resultados em relação aos medicamentos administrados. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa nas porcentagens de perda auditiva pela classificação ASHA e ácido folínico ($p=0,932$), actinomicina D ($p=0,379$), adriamicina ($p=0,801$), arabinosil citosina (dose alta) ($p=0,175$), L-asparaginase ($p=0,336$), carboplatina ($p=0,974$), ciclofosfamida ($p=0,511$), dexametasona ($p=0,093$), etoposide ($p=0,957$), 6-mercaptopurina ($p=0,111$), metotrexato (dose alta) ($p=0,284$), metotrexato (dose baixa) ($p=0,414$) e vincristina ($p=0,149$).

Houve diferença estatisticamente significativa para arabinosil citosina (dose baixa) ($p=0,002$), cisplatina ($p<0,001$), daunomicina ($p=0,038$), ifosfamida ($p=0,022$), teniposide ($p=0,017$), metotrexato (intratecal) ($p=0,016$), arabinosil citosina (intratecal) ($p=0,016$) e dexametasona (intratecal) ($p=0,044$). Como, neste estudo, os medicamentos de maior risco para a perda auditiva são a cisplatina e a ifosfamida, decidiu-se analisá-las separadamente, verificando a sua associação (Tabela 20). Conforme pode ser observado na Tabela 20, houve diferença estatisticamente significativa entre a perda auditiva e o uso ou não de cisplatina e/ou ifosfamida ($p<0,001$). É importante destacar que todos os pacientes que utilizaram cisplatina+ifosfamida tiveram perda auditiva, o que indicaria um efeito deletério potencializador quando há o uso das duas drogas. Para ser possível a análise desta variável no modelo múltiplo, foi necessário agrupar o uso de cisplatina associado ou não à ifosfamida. Isso porque não é possível trabalhar com casela com frequência zero no processo de modelagem pela regressão logística.

Além disso, foram selecionadas para o processo de modelagem múltipla as variáveis arabinosil citosina (dose alta), arabinosil citosina (dose baixa), cisplatina, daunomicina, dexametasona, ifosfamida, 6-mercaptopurina, teniposide, vincristina, metotrexato (intratecal), arabinosil citosina (intratecal) e dexametasona (intratecal), pois apresentaram $p<0,200$.

Tabela 19. Número e porcentagem de pacientes, segundo o uso de medicamentos e perda auditiva pela classificação ASHA. ITACI, 2003-2004.

Variável	Categoria	Normal		Perda		Total		p
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Ácido Folínico	Sim	18	58,1	13	41,9	31	100,0	0,932
	Não	36	57,1	27	42,9	63	100,0	
Actinomicina D	Sim	12	66,7	6	33,3	18	100,0	0,379
	Não	42	55,3	34	44,7	76	100,0	
Adriamicina	Sim	23	59,0	16	41,0	39	100,0	0,801
	Não	31	56,4	24	43,6	55	100,0	
Arabinosil Citosina (dose alta)	Sim	11	73,3	4	26,7	15	100,0	0,175
	Não	43	54,4	36	45,6	79	100,0	
Arabinosil Citosina (dose baixa)	Sim	26	78,8	7	21,2	33	100,0	0,002
	Não	28	45,9	33	54,1	61	100,0	
L-Asparaginase	Sim	17	65,4	9	34,6	26	100,0	0,336
	Não	37	54,4	31	45,6	68	100,0	
Carboplatina	Sim	12	57,1	9	42,9	21	100,0	0,974
	Não	42	57,5	31	42,5	73	100,0	
Ciclofosfamida	Sim	28	60,9	18	39,1	46	100,0	0,511
	Não	26	54,2	22	45,8	48	100,0	
Cisplatina	Sim	2	9,5	19	90,5	21	100,0	<0,001
	Não	52	71,2	21	28,8	73	100,0	
Daunomicina	Sim	20	74,1	7	25,9	27	100,0	0,038
	Não	34	50,7	33	49,3	67	100,0	
Dexametasona	Sim	24	68,6	11	31,4	35	100,0	0,093
	Não	30	50,8	29	49,2	59	100,0	
Etoposide	Sim	24	57,1	18	42,9	42	100,0	0,957
	Não	30	57,7	22	42,3	52	100,0	
Ifosfamida	Sim	7	35,0	13	65,0	20	100,0	0,022
	Não	47	63,5	27	36,5	74	100,0	
6-Mercaptopurina	Sim	22	68,8	10	31,3	32	100,0	0,111
	Não	32	51,6	30	48,4	62	100,0	
Metotrexato (dose alta)	Sim	22	64,7	12	35,3	34	100,0	0,284
	Não	32	53,3	28	46,7	60	100,0	
Metotrexato (dose baixa)	Sim	22	62,9	13	37,1	35	100,0	0,414
	Não	32	54,2	27	45,8	59	100,0	
Teniposide	Sim	10	90,9	1	9,1	11	100,0	0,017
	Não	44	53,0	39	47,0	83	100,0	
Vincristina	Sim	35	63,6	20	36,4	55	100,0	0,149
	Não	19	48,7	20	51,3	39	100,0	
Metotrexato (intratecal)	Sim	22	75,9	7	24,1	29	100,0	0,016
	Não	32	49,2	33	50,8	65	100,0	
Arabinosil Citosina (intratecal)	Sim	22	75,9	7	24,1	29	100,0	0,016
	Não	32	49,2	33	50,8	65	100,0	
Dexametasona (intratecal)	Sim	18	75,0	6	25,0	24	100,0	0,044
	Não	36	51,4	34	48,6	70	100,0	
TOTAL		54	57,4	40	42,6	94	100,0	

Tabela 20. Número e porcentagem de pacientes, segundo o uso de cisplatina e/ou ifosfamida e perda auditiva pela classificação ASHA. ITACI, 2003-2004.

Variável	Normal		Perda		Total		p
	N°	%	N°	%	N°	%	
Não recebeu cisplatina ou ifosfamida	45	72,6	17	27,4	62	100,0	<0,001
Ifosfamida	7	63,6	4	36,4	11	100,0	
Cisplatina	2	16,7	10	83,3	12	100,0	
Ifosfamida + cisplatina	—	—	9	100,0	9	100,0	
TOTAL	54	57,4	40	42,6	94	100,0	

No processo de modelagem múltipla, iniciou-se o modelo pela variável mais significativa, do ponto de vista estatístico, a saber, o uso de cisplatina e/ou ifosfamida e, a seguir, foram testadas todas as variáveis de uso de medicamento, uma a uma. Em todos os modelos, apenas o uso de cisplatina e/ou ifosfamida foi significativa e optou-se por retirar todas as outras variáveis relativas ao uso de medicamento. O mesmo aconteceu com a variável diagnóstico, seja considerando ou não o uso de medicamento. Mas, para mostrar que o uso de cisplatina associado ou não ao uso de ifosfamida era de risco, independente do diagnóstico, optou-se por deixar esta última variável no modelo múltiplo. Nenhuma das variáveis relativas aos sintomas ao diagnóstico e as queixas auditivas atuais, quando acrescentadas uma a uma no modelo múltiplo foram significativas, do ponto de vista estatístico. Decidiu-se retirar todas elas do modelo múltiplo e deixar apenas o uso de cisplatina e/ou ifosfamida e o diagnóstico. A seguir, acrescentaram-se as variáveis demográficas e sócio-econômicas, uma a uma. Nenhuma delas foi estatisticamente associada à perda auditiva pela classificação ASHA, mas decidiu-se deixar, como variáveis de ajuste, a idade ao diagnóstico e a renda *per capita*.

Concluindo, no modelo de regressão logística múltiplo final ficaram as variáveis idade ao diagnóstico ($p=0,840$), renda *per capita* ($p=0,333$), diagnóstico ($p=0,560$) e uso de cisplatina e/ou ifosfamida ($p=0,008$). O uso de cisplatina associado ou não à ifosfamida mostrou-se de risco para a ocorrência de perda auditiva pela classificação ASHA ($OR=20,8$; $p=0,002$) quando comparado com os pacientes que não usaram estes medicamentos. O uso exclusivo de ifosfamida não se mostrou de risco para a ocorrência de perda auditiva ($OR=1,6$; $p=0,567$), quando comparado com os pacientes que não utilizaram nem cisplatina nem ifosfamida. Estes resultados foram independentes da idade da criança ao diagnóstico, renda e diagnóstico.

4.7 FATORES ASSOCIADOS À PRESENÇA DE PERDA AUDITIVA PELA CLASSIFICAÇÃO PAB

A Tabela 21 apresenta os resultados relativos às variáveis demográficas. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa nas porcentagens de perda auditiva pela classificação PAB e as variáveis sexo ($p=0,163$) e cor da pele ($p=0,391$). Houve diferença estatisticamente significativa, nas perdas auditivas pela classificação de PAB para as variáveis idade ao diagnóstico ($p=0,025$) e idade atual ($p=0,028$), com maior prevalência de perda na faixa etária de 10 anos e mais. Foram selecionadas para o processo de modelagem múltipla as variáveis sexo, idade ao diagnóstico e idade atual, pois tiveram $p<0,200$.

Tabela 21. Número e porcentagem de pacientes, segundo as características demográficas e perda auditiva pela classificação PAB. ITACI, 2003-2004.

Variável	Categoria	Grau 0		Graus 1 a 4		Total		p
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Sexo	Masculino	45	91,8	4	8,2	49	100,0	0,163
	Feminino	37	82,2	8	17,8	45	100,0	
Cor da pele	Branca	67	85,9	11	14,1	78	100,0	0,391
	Não branca	15	93,8	1	6,3	16	100,0	
Idade ao diagnóstico (anos)	< 1	8	100,0	--	--	8	100,0	0,025
	1 – 4	33	94,3	2	5,7	35	100,0	
	5 – 9	21	91,3	2	8,7	23	100,0	
	10 e +	20	71,4	8	28,6	28	100,0	
Idade atual (anos)	1 – 4	24	100,0	--	--	24	100,0	0,028
	5 – 9	32	88,9	4	11,1	36	100,0	
	10 e +	26	76,5	8	23,5	34	100,0	
TOTAL		82	87,2	12	12,8	94	100,0	

A Tabela 22 apresenta os resultados quanto às características sócio-econômicas. Neste caso, observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa nas porcentagens de perda auditiva pela classificação PAB e as variáveis renda familiar ($p=0,624$), renda *per capita* ($p=0,651$), número de pessoas que vivem com esta renda ($p=0,613$) e número de filhos ($p=0,436$). Nenhuma destas variáveis foi selecionada para o processo de modelagem múltipla, pois não apresentaram $p<0,200$.

Tabela 22. Número e porcentagem de pacientes, segundo características sócio-econômicas e perda auditiva pela classificação PAB. ITACI, 2003-2004.

Variável	Categoria	Grau 0		Graus 1 a 4		Total		p
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Renda familiar (US\$)*	Até 199,99	14	87,5	2	12,5	16	100,0	0,624
	200,00 – 399,99	31	88,6	4	11,4	35	100,0	
	400,00 – 599,99	16	94,1	1	5,9	17	100,0	
	600,00 e +	21	80,8	5	19,2	26	100,0	
Renda <i>per capita</i> (US\$)*	Até 49,99	23	88,5	3	11,5	26	100,0	0,651
	50,00 – 99,99	29	90,6	3	9,4	32	100,0	
	100,00 e +	30	83,3	6	16,7	36	100,0	
Nº de pessoas que vivem com esta renda	2 – 3	12	80,0	3	20,0	15	100,0	0,613
	4	36	90,0	4	10,0	40	100,0	
	5 e +	34	87,2	5	12,8	39	100,0	
Número de filhos	1	17	89,5	2	10,5	19	100,0	0,436
	2	33	91,7	3	8,3	36	100,0	
	3 e +	32	82,1	7	17,9	39	100,0	
TOTAL		82	87,2	12	12,8	94	100,0	

* cada dólar equivale a R\$ 2,20

A Tabela 23 apresenta os resultados quanto às variáveis relativas aos sintomas ao diagnóstico. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre a perda auditiva e dor no corpo ($p=0,925$), aumento de volume de massa corporal ($p=0,910$), fraqueza ($p=0,071$), perda de peso ($p=0,972$), perda de apetite ($p=0,972$), cefaléia ($p=0,052$), adenomegalia ($p=0,876$), anemia ($p=0,876$), alteração visual ($p=0,876$) e náusea e vômito ($p=0,278$).

Houve diferença estatisticamente significativa nas perdas auditivas pela classificação PAB para as variáveis febre (sim=3,1% x não=17,7%; $p=0,044$), palidez (sim=0,0% x não=17,6%; $p=0,022$), infecção (sim=50,0% x

não=11,1%; $p=0,023$) e alteração motora (sim=100,0% x não=9,9%; $p<0,001$).

Foram selecionadas para o processo de modelagem múltipla as variáveis febre, cefaléia e infecção, pois tiveram $p<0,200$. As variáveis palidez, fraqueza e alteração motora não foram selecionadas para a modelagem múltipla, pois na tabela de contingência houve casela com frequência zero.

Tabela 23. Número e porcentagem de pacientes, segundo os sintomas ao diagnóstico e perda auditiva pela classificação PAB. ITACI, 2003-2004.

Variável	Categoria	Grau 0		Graus 1 a 4		Total		p
		N°	%	N°	%	N°	%	
Dor no corpo	Sim	33	86,8	5	13,2	38	100,0	0,925
	Não	49	87,5	7	12,5	56	100,0	
Febre	Sim	31	96,9	1	3,1	32	100,0	0,044
	Não	51	82,3	11	17,7	62	100,0	
Palidez	Sim	26	100,0	--	--	26	100,0	0,022
	Não	56	82,4	12	17,6	68	100,0	
Aumento de vol. de massa corporal	Sim	26	86,7	4	13,3	30	100,0	0,910
	Não	56	87,5	8	12,5	64	100,0	
Fraqueza	Sim	18	100,0	--	--	18	100,0	0,071
	Não	64	84,2	12	15,8	76	100,0	
Perda de peso	Sim	14	87,5	2	12,5	16	100,0	0,972
	Não	68	87,2	10	12,8	78	100,0	
Perda de apetite	Sim	14	87,5	2	12,5	16	100,0	0,972
	Não	68	87,2	10	12,8	78	100,0	
Cefaléia	Sim	6	66,7	3	33,3	9	100,0	0,052
	Não	76	89,4	9	10,6	85	100,0	
Adenomegalia	Sim	8	88,9	1	11,1	9	100,0	0,876
	Não	74	87,1	11	12,9	85	100,0	
Anemia	Sim	8	88,9	1	11,1	9	100,0	0,876
	Não	74	87,1	11	12,9	85	100,0	
Alteração visual	Sim	8	88,9	1	11,1	9	100,0	0,876
	Não	74	87,1	11	12,9	85	100,0	
Náusea e vômito	Sim	6	75,0	2	25,0	8	100,0	0,278
	Não	76	88,4	10	11,6	86	100,0	
Infecção	Sim	2	50,0	2	50,0	4	100,0	0,023
	Não	80	88,9	10	11,1	90	100,0	
Alteração motora	Sim	--	--	3	100,0	3	100,0	<0,001
	Não	82	90,1	9	9,9	91	100,0	
TOTAL		82	87,2	12	12,8	94	100,0	

Na Tabela 24 podem ser observados os resultados relativos às queixas auditivas atuais. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa nas porcentagens de perda auditiva pela classificação PAB e a presença de otalgia ($p=0,943$), otorréia ($p=0,981$), zumbido ($p=0,219$), infecção de vias aéreas superiores ($p=0,137$) e sensação de plenitude auricular ($p=0,273$).

No entanto, houve diferença estatisticamente significativa para as variáveis dificuldade de audição (sim=35,7% x não=8,8%; $p=0,005$), presença de otite (sim=0,0% x não=16,4%; $p=0,047$) e tontura (sim=33,3% x não=9,6%; $p=0,015$).

As variáveis dificuldade de audição, tontura, e infecção de vias aéreas superiores foram selecionadas para o processo de modelagem múltipla, pois apresentaram $p<0,200$. A presença de otite não foi selecionada para este processo, pois havia caselas zero.

Tabela 24. Número e porcentagem de pacientes, segundo queixas auditivas e perda auditiva pela classificação PAB. ITACI, 2003-2004.

Variável	Categoria	Grau 0		Graus 1 a 4		Total		p
		N°	%	N°	%	N°	%	
Dificuldade de Audição	Sim	9	64,3	5	35,7	14	100,0	0,005
	Não	73	91,3	7	8,8	80	100,0	
Otite	Sim	21	100,0	--	--	21	100,0	0,047
	Não	61	83,6	12	16,4	73	100,0	
Otalgia	Sim	13	86,7	2	13,3	15	100,0	0,943
	Não	69	87,3	10	12,7	79	100,0	
Otorrêa	Sim	7	87,5	1	12,5	8	100,0	0,981
	Não	75	87,2	11	12,8	86	100,0	
Tontura	Sim	10	66,7	5	33,3	15	100,0	0,015
	Não	66	90,4	7	9,6	73	100,0	
Zumbido	Sim	5	71,4	2	28,6	7	100,0	0,219
	Não	66	88,0	9	12,0	75	100,0	
Infecção de vias aéreas superiores	Sim	13	100,0	--	--	13	100,0	0,137
	Não	69	85,2	12	14,8	81	100,0	
Sensação de plenitude auricular	Sim	7	100,0	--	--	7	100,0	0,273
	Não	63	85,1	11	14,9	74	100,0	
TOTAL		82	87,2	12	12,8	94	100,0	

A Tabela 25 apresenta os dados relativos tratamento. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao tratamento atual (sim=11,1% x não=13,4%; p=0,760) e em relação ao tratamento radioterápico (sim=19,2% x não=10,3%; p=0,245) e nenhuma destas variáveis foi selecionada para a modelagem múltipla.

Tabela 25. Número e porcentagem de pacientes, segundo o tratamento e perda auditiva pela classificação PAB. ITACI, 2003-2004.

Variável	Categoria	Grau 0		Graus 1 a 4		Total		p
		N°	%	N°	%	N°	%	
Tratamento atual com QT e/ou RXT	Sim	24	88,9	3	11,1	27	100,0	0,760
	Não	58	86,6	9	13,4	67	100,0	
Tratamento com RXT	Sim	21	80,8	5	19,2	26	100,0	0,245
	Não	61	89,7	7	10,3	68	100,0	
TOTAL		82	87,2	12	12,8	94	100,0	

Conforme pode ser observado na Tabela 26, houve diferença estatisticamente significativa entre perda auditiva e diagnóstico ($p=0,006$), com maiores porcentagens de perdas em pacientes com tumores sólidos que utilizaram cisplatina e/ou ifosfamida (25,6%), quando comparado com pacientes com outros tumores sólidos (0,0%). Esta variável foi selecionada para o processo de modelagem múltipla, pois apresentou $p<0,200$, mas foi analisada em duas categorias, comparando os tumores sólidos tratados com cisplatina e/ou ifosfamida com os outros tumores.

Tabela 26. Número e porcentagem de pacientes, segundo diagnóstico e perda auditiva pela classificação PAB. ITACI, 2003-2004.

Diagnóstico	Grau 0		Graus 1 a 4		Total		p
	N°	%	N°	%	N°	%	
Tumor sólido não tratado com cisplatina e/ou ifosfamida	19	100,0	--	--	19	100,0	0,006
Tumor sólido tratado com cisplatina e/ou ifosfamida	29	74,4	10	25,6	39	100,0	
Leucemias+linfomas	34	94,4	2	5,6	36	100,0	
TOTAL	82	87,2	12	12,8	94	100,0	

A Tabela 27 apresenta os resultados em relação aos medicamentos administrados. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa nas porcentagens de perda auditiva pela classificação PAB e uso de ácido folínico ($p=0,978$), actinomicina D ($p=0,071$), adriamicina ($p=0,989$), arabinosil citosina (dose alta) ($p=0,106$), arabinosil citosina (dose baixa) ($p=0,152$), L-asparaginase ($p=0,362$), carboplatina ($p=0,328$), ciclofosfamida ($p=0,590$), daunomicina ($p=0,323$), dexametasona ($p=0,348$), etoposide ($p=0,822$), 6-mercaptopurina ($p=0,174$), metotrexato (dose alta) ($p=0,827$), metotrexato (dose baixa) ($p=0,765$), teniposide ($p=0,177$), vincristina ($p=0,205$), metotrexato (intratecal) ($p=0,255$), arabinosil citosina (intratecal) ($p=0,255$) e dexametasona (intratecal) ($p=0,451$).

Houve maior porcentagem de perda auditiva bilateral em pacientes que usaram cisplatina (sim=47,6% x não=2,7%; $p<0,001$) e ifosfamida (sim=30,0% x não=8,1%; $p=0,009$). Como, neste estudo, os medicamentos de maior risco para a perda auditiva são estes, decidiu-se analisá-los

separadamente, verificando a sua interação (Tabela 28). Houve diferença estatisticamente significativa entre a perda auditiva e o uso ou não de cisplatina associado ou não ao uso de ifosfamida ($p < 0,001$). É importante destacar que 66,7% dos pacientes que utilizaram cisplatina+ifosfamida tiveram perda auditiva, aqueles que só usaram cisplatina tiveram 33,3% e entre os que só usaram ifosfamida nenhum teve perda auditiva, possivelmente demonstrando, novamente, o efeito deletério potencializado no uso concomitante. Devido a este fato, analisou-se, na modelagem múltipla, o grupo que só usou ifosfamida juntamente ao grupo que não usou cisplatina e/ou ifosfamida.

Além desta variável, foram selecionadas, para o processo de modelagem múltipla, as variáveis arabinosil citosina (dose baixa) e 6-mercaptopurina, pois apresentaram $p < 0,200$.

Tabela 27. Número e porcentagem de pacientes, segundo o uso de medicamentos e perda auditiva pela classificação PAB. ITACI, 2003-2004.

Variável	Categoria	Grau 0		Graus 1 a 4		Total		p
		N°	%	N°	%	N°	%	
Ácido Folínico	Sim	27	87,1	4	12,9	31	100,0	0,978
	Não	55	87,3	8	12,7	63	100,0	
Actinomicina D	Sim	18	100,0	--	--	18	100,0	0,071
	Não	64	84,2	12	15,8	76	100,0	
Adriamicina	Sim	34	87,2	5	12,8	39	100,0	0,989
	Não	48	87,3	7	12,7	55	100,0	
Arabinosil Citosina (dose alta)	Sim	15	100,0	--	--	15	100,0	0,106
	Não	67	84,8	12	15,2	79	100,0	
Arabinosil Citosina (dose baixa)	Sim	31	93,9	2	6,1	33	100,0	0,152
	Não	51	83,6	10	16,4	61	100,0	
L-Asparaginase	Sim	24	92,3	2	7,7	26	100,0	0,362
	Não	58	85,3	10	14,7	68	100,0	
Carboplatina	Sim	17	81,0	4	19,0	21	100,0	0,328
	Não	65	89,0	8	11,0	73	100,0	
Ciclofosfamida	Sim	41	89,1	5	10,9	46	100,0	0,590
	Não	41	85,4	7	14,6	48	100,0	
Cisplatina	Sim	11	52,4	10	47,6	21	100,0	<0,001
	Não	71	97,3	2	2,7	73	100,0	
Daunomicina	Sim	25	92,6	2	7,4	27	100,0	0,323
	Não	57	85,1	10	14,9	67	100,0	
Dexametasona	Sim	32	91,4	3	8,6	35	100,0	0,348
	Não	50	84,7	9	15,3	59	100,0	
Etoposide	Sim	37	88,1	5	11,9	42	100,0	0,822
	Não	45	86,5	7	13,5	52	100,0	
Ifosfamida	Sim	14	70,0	6	30,0	20	100,0	0,009
	Não	68	91,9	6	8,1	74	100,0	
6-Mercaptopurina	Sim	30	93,8	2	6,3	32	100,0	0,174
	Não	52	83,9	10	16,1	62	100,0	
Metotrexato (dose alta)	Sim	30	88,2	4	11,8	34	100,0	0,827
	Não	52	86,7	8	13,3	60	100,0	
Metotrexato (dose baixa)	Sim	31	88,6	4	11,4	35	100,0	0,765
	Não	51	86,4	8	13,6	59	100,0	
Teniposide	Sim	11	100,0	--	--	11	100,0	0,177
	Não	71	85,5	12	14,5	83	100,0	
Vincristina	Sim	50	90,9	5	9,1	55	100,0	0,205
	Não	32	82,1	7	17,9	39	100,0	
Metotrexato (intratecal)	Sim	27	93,1	2	6,9	29	100,0	0,255
	Não	55	84,6	10	15,4	65	100,0	
Arabinosil Citosina (intratecal)	Sim	27	93,1	2	6,9	29	100,0	0,255
	Não	55	84,6	10	15,4	65	100,0	
Dexametasona (intratecal)	Sim	22	91,7	2	8,3	24	100,0	0,451
	Não	60	85,7	10	14,3	70	100,0	
TOTAL		82	87,2	12	12,8	94	100,0	

Tabela 28. Número e porcentagem de pacientes, segundo o uso de cisplatina e/ou ifosfamida e perda auditiva pela classificação PAB. ITACI, 2003-2004.

Variável	Grau 0		Graus 1 a 4		Total		p
	N°	%	N°	%	N°	%	
Não recebeu cisplatina ou ifosfamida	60	96,8	2	3,2	62	100,0	<0,001
Ifosfamida	11	100,0	--	--	11	100,0	
Cisplatina	8	66,7	4	33,3	12	100,0	
Ifosfamida + cisplatina	3	33,3	6	66,7	9	100,0	
TOTAL	82	87,2	12	12,8	94	100,0	

No processo de modelagem múltipla, iniciou-se o modelo pela variável mais significativa, a saber, o uso de cisplatina e/ou ifosfamida e, a seguir, foram testadas as duas outras variáveis de uso de medicamento, uma a uma. Em todos os modelos, apenas o uso de cisplatina e/ou ifosfamida foi significativo e optou-se por retirar as outras variáveis relativas ao uso de medicamento. O mesmo aconteceu com a variável diagnóstico, seja considerando ou não o uso de medicamento e com as variáveis relativas aos sintomas ao diagnóstico e as queixas auditivas atuais, quando acrescentadas uma a uma no modelo múltiplo. Decidiu-se retirar todas elas do modelo múltiplo e deixar apenas o uso de cisplatina e/ou ifosfamida, pois o número de casos com perda auditiva era muito pequeno para a modelagem múltipla (n=12). A seguir, acrescentaram-se as variáveis idade ao diagnóstico e idade atual, uma a uma. Nenhuma delas foi estatisticamente associada à perda auditiva pela classificação PAB, mas decidiu-se deixar, como variável de ajuste, a idade ao diagnóstico.

Concluindo, no modelo de regressão logística múltiplo final verificou-se que o uso de cisplatina associado ou não à ifosfamida mostrou-se de risco para a ocorrência de perda auditiva pela classificação PAB (OR=23,9; p<0,001) quando comparado com os pacientes que não usaram este medicamento e este resultado é independente da idade da criança ao diagnóstico (OR=2,4; p=0,267).

4.8 FATORES ASSOCIADOS À PRESENÇA DE PERDA AUDITIVA PELA CLASSIFICAÇÃO POGT

A Tabela 29 apresenta os resultados relativos às variáveis demográficas. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa nas porcentagens de perda auditiva pela classificação POGT com nenhuma variável demográfica, a saber: sexo ($p=0,734$), cor da pele ($p=0,157$), idade ao diagnóstico ($p=0,085$) e idade atual ($p=0,137$). Foram selecionadas para o processo de modelagem múltipla as variáveis cor da pele, idade ao diagnóstico e idade atual, pois tiveram $p<0,200$.

Tabela 29. Número e porcentagem de pacientes, segundo as características demográficas e perda auditiva pela classificação POGT. ITACI, 2003-2004.

Variável	Categoria	Grau 0		Graus 1 a 4		Total		p
		N°	%	N°	%	N°	%	
Sexo	Masculino	30	61,2	19	38,8	49	100,0	0,734
	Feminino	26	57,8	19	42,2	45	100,0	
Cor da pele	Branca	49	62,8	29	37,2	78	100,0	0,157
	Não branca	7	43,8	9	56,3	16	100,0	
Idade ao diagnóstico (anos)	< 1	5	62,5	3	37,5	8	100,0	0,085
	1 – 4	21	60,0	14	40,0	35	100,0	
	5 – 9	18	78,3	5	21,7	23	100,0	
	10 e +	12	42,9	16	57,1	28	100,0	
Idade atual (anos)	1 – 4	13	54,2	11	45,8	24	100,0	0,137
	5 – 9	26	72,2	10	27,8	36	100,0	
	10 e +	17	50,0	17	50,0	34	100,0	
TOTAL		56	59,6	38	40,4	94	100,0	

A Tabela 30 apresenta os resultados quanto às características sócio-econômicas. Também neste caso, observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa nas porcentagens de perda auditiva pela

classificação POGT e as variáveis renda familiar ($p=0,715$), renda *per capita* ($p=0,258$), número de pessoas que vivem com esta renda ($p=0,195$) e número de filhos ($p=0,082$). As variáveis número de pessoas que vivem com esta renda e número de filhos foram selecionadas para o processo de modelagem múltipla, pois apresentaram $p<0,200$.

Tabela 30. Número e porcentagem de pacientes, segundo características sócio-econômicas e perda auditiva pela classificação POGT. ITACI, 2003-2004.

Variável	Categoria	Grau 0		Graus 1 a 4		Total		p
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Renda familiar (US\$)*	Até 199,99	10	62,5	6	37,5	16	100,0	0,715
	200,00 – 399,99	19	54,3	16	45,7	35	100,0	
	400,00 – 599,99	12	70,6	5	29,4	17	100,0	
	600,00 e +	15	57,7	11	42,3	26	100,0	
Renda <i>per capita</i> (US\$)*	Até 49,99	12	46,2	14	53,8	26	100,0	0,258
	50,00 – 99,99	21	65,6	11	34,4	32	100,0	
	100,00 e +	23	63,9	13	36,1	36	100,0	
Nº de pessoas que vivem com esta renda	2 – 3	10	66,7	5	33,3	15	100,0	0,195
	4	27	67,5	13	32,5	40	100,0	
	5 e +	19	48,7	20	51,3	39	100,0	
Número de filhos	1	13	68,4	6	31,6	19	100,0	0,082
	2	25	69,4	11	30,6	36	100,0	
	3 e +	18	46,2	21	53,8	39	100,0	
TOTAL		56	59,6	38	40,4	94	100,0	

* cada dólar equivale a R\$ 2,20

A Tabela 31 apresenta os resultados quanto às variáveis relativas aos sintomas ao diagnóstico. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre a perda auditiva e dor no corpo ($p=0,785$), aumento de volume de massa corporal ($p=0,694$), perda de peso ($p=0,766$), perda de apetite ($p=0,168$), cefaléia ($p=0,331$), adenomegalia ($p=0,648$), anemia ($p=0,059$) e alteração visual ($p=0,796$).

Houve diferença estatisticamente significativa nas perdas auditivas pela classificação POGT para as variáveis febre (sim=18,8% x não=51,6%; $p=0,002$), palidez (sim=19,2% x não=48,5%; $p=0,010$), fraqueza (sim=16,7% x não=46,1%; $p=0,022$), náusea e vômito (sim=75,0% x não=37,2%;

$p=0,037$), infecção (sim=100,0% x não=37,8%; $p=0,013$) e alteração motora (sim=100,0% x não=38,5%; $p=0,033$). Além destas, foram selecionadas para o processo de modelagem múltipla as variáveis perda de apetite e anemia, pois tiveram $p<0,200$. As variáveis infecção e alteração motora não foram selecionadas para a modelagem múltipla, pois na tabela de contingência houve casela com frequência zero.

Tabela 31. Número e porcentagem de pacientes, segundo os sintomas ao diagnóstico e perda auditiva pela classificação POGT. ITACI, 2003-2004.

Variável	Categoria	Grau 0		Graus 1 a 4		Total		p
		N°	%	N°	%	N°	%	
Dor no corpo	Sim	22	57,9	16	42,1	38	100,0	0,785
	Não	34	60,7	22	39,3	56	100,0	
Febre	Sim	26	81,3	6	18,8	32	100,0	0,002
	Não	30	48,4	32	51,6	62	100,0	
Palidez	Sim	21	80,8	5	19,2	26	100,0	0,010
	Não	35	51,5	33	48,5	68	100,0	
Aumento de vol. de massa corporal	Sim	17	56,7	13	43,3	30	100,0	0,694
	Não	39	60,9	25	39,1	64	100,0	
Fraqueza	Sim	15	83,3	3	16,7	18	100,0	0,022
	Não	41	53,9	35	46,1	76	100,0	
Perda de peso	Sim	9	56,3	7	43,8	16	100,0	0,766
	Não	47	60,3	31	39,7	78	100,0	
Perda de apetite	Sim	12	75,0	4	25,0	16	100,0	0,168
	Não	44	56,4	34	43,6	78	100,0	
Cefaléia	Sim	4	44,4	5	55,6	9	100,0	0,331
	Não	52	61,2	33	38,8	85	100,0	
Adenomegalia	Sim	6	66,7	3	33,3	9	100,0	0,648
	Não	50	58,8	35	41,2	85	100,0	
Anemia	Sim	8	88,9	1	11,1	9	100,0	0,059
	Não	48	56,5	37	43,5	85	100,0	
Alteração visual	Sim	5	55,6	4	44,4	9	100,0	0,796
	Não	51	60,0	34	40,0	85	100,0	
Náusea e vômito	Sim	2	25,0	6	75,0	8	100,0	0,037
	Não	54	62,8	32	37,2	86	100,0	
Infecção	Sim	--	--	4	100,0	4	100,0	0,013
	Não	56	62,2	34	37,8	90	100,0	
Alteração motora	Sim	--	--	3	100,0	3	100,0	0,033
	Não	56	61,5	35	38,5	91	100,0	
TOTAL		56	59,6	38	40,4	94	100,0	

Na Tabela 32 podem ser observados os resultados relativos às queixas auditivas atuais. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa nas porcentagens de perda auditiva pela classificação POGT e a presença de otite ($p=0,078$), otalgia ($p=0,971$), otorréia ($p=0,183$), infecção de vias aéreas superiores ($p=0,876$) e sensação de plenitude auricular ($p=0,249$).

Dos 14 pacientes que referiram dificuldade de audição 78,6% tinham algum grau de perda auditiva ($p=0,002$). Além desta queixa, houve diferença estatisticamente significativa para as variáveis tontura (sim=66,7% x não=32,9%; $p=0,014$) e zumbido (sim=71,4% x não=33,3%; $p=0,045$). As variáveis otite e otorreia também foram selecionadas para o processo de modelagem múltipla, pois apresentaram $p<0,200$.

Tabela 32. Número e porcentagem de pacientes, segundo queixas auditivas e perda auditiva pela classificação POGT. ITACI, 2003-2004.

Variável	Categoria	Grau 0		Graus 1 a 4		Total		p
		N°	%	N°	%	N°	%	
Dificuldade de Audição	Sim	3	21,4	11	78,6	14	100,0	0,002
	Não	53	66,3	27	33,8	80	100,0	
Otitite	Sim	16	76,2	5	23,8	21	100,0	0,078
	Não	40	54,8	33	45,2	73	100,0	
Otalgia	Sim	9	60,0	6	40,0	15	100,0	0,971
	Não	47	59,5	32	40,5	79	100,0	
Otorrêa	Sim	3	37,5	5	62,5	8	100,0	0,183
	Não	53	61,6	33	38,4	86	100,0	
Tontura	Sim	5	33,3	10	66,7	15	100,0	0,014
	Não	49	67,1	24	32,9	73	100,0	
Zumbido	Sim	2	28,6	5	71,4	7	100,0	0,045
	Não	50	66,7	25	33,3	75	100,0	
Infecção de vias aéreas superiores	Sim	8	61,5	5	38,5	13	100,0	0,876
	Não	48	59,3	33	40,7	81	100,0	
Sensação de plenitude auricular	Sim	3	42,9	4	57,1	7	100,0	0,249
	Não	48	64,9	26	35,1	74	100,0	
TOTAL		56	59,6	38	40,4	94	100,0	

A Tabela 33 apresenta os dados relativos ao tratamento. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa nas porcentagens de perda auditiva em relação ao tratamento atual (sim=25,9% x não=46,3%; p=0,069), mas houve diferença estatisticamente significativa em relação ao tratamento radioterápico (sim=57,7% x não=33,8%; p=0,035), sendo ambas selecionadas para a modelagem múltipla.

Tabela 33. Número e porcentagem de pacientes, segundo o tratamento e perda auditiva pela classificação POGT. ITACI, 2003-2004.

Variável	Categoria	Grau 0		Graus 1 a 4		Total		p
		N°	%	N°	%	N°	%	
Tratamento atual com QT e/ou RXT	Sim	20	74,1	7	25,9	27	100,0	0,069
	Não	36	53,7	31	46,3	67	100,0	
Tratamento com RXT	Sim	11	42,3	15	57,7	26	100,0	0,035
	Não	45	66,2	23	33,8	68	100,0	
TOTAL		56	59,6	38	40,4	94	100,0	

Conforme pode ser observado na Tabela 34, houve diferença estatisticamente significativa entre perda auditiva e diagnóstico ($p=0,001$), com maiores porcentagens de perdas em pacientes com tumores sólidos que utilizaram cisplatina e/ou ifosfamida (61,5%), quando comparado com pacientes com outros tumores sólidos (36,8%). Esta variável foi selecionada para o processo de modelagem múltipla, pois apresentou $p<0,200$.

Tabela 34. Número e porcentagem de pacientes, segundo diagnóstico e perda auditiva pela classificação POGT. ITACI, 2003-2004.

Diagnóstico	Grau 0		Graus 1 a 4		Total		p
	N°	%	N°	%	N°	%	
Tumor sólido não tratado com cisplatina e/ou ifosfamida	12	63,2	7	36,8	19	100,0	0,001
Tumor sólido tratado com cisplatina e/ou ifosfamida	15	38,5	24	61,5	39	100,0	
Leucemias+linfomas	29	80,6	7	19,4	36	100,0	
TOTAL	56	59,6	38	40,4	94	100,0	

A Tabela 35 apresenta os resultados em relação aos medicamentos administrados. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa nas porcentagens de perda auditiva pela classificação POGT e ácido folínico ($p=0,493$), actinomicina D ($p=0,495$), adriamicina ($p=0,744$), arabinosil citosina (dose alta) ($p=0,079$), L-asparaginase ($p=0,099$), carboplatina ($p=0,797$), ciclofosfamida ($p=0,502$), etoposide ($p=0,993$), metotrexato (dose alta) ($p=0,101$), metotrexato (dose baixa) ($p=0,171$) e vincristina ($p=0,071$).

Houve maior porcentagem de perda auditiva pela classificação POGT em pacientes que usaram cisplatina ($p<0,001$) e ifosfamida, e menor porcentagem nos pacientes que usaram arabinosil citosina (dose baixa) ($p<0,001$), daunomicina ($p=0,006$), dexametasona ($p=0,025$), 6-mercaptopurina ($p=0,029$), teniposide ($p=0,004$), metotrexato (intratecal) ($p=0,002$), arabinosil citosina (intratecal) ($p=0,002$) e dexametasona (intratecal) ($p=0,006$). Como, neste estudo, os medicamentos de maior risco para a perda auditiva são a cisplatina e a ifosfamida, decidiu-se analisá-las separadamente, verificando a sua associação com a perda auditiva pela classificação POGT (Tabela 36). Houve diferença estatisticamente significativa entre a perda auditiva e o uso ou não de cisplatina e/ou ifosfamida ($p<0,001$). É importante destacar que todos os pacientes que utilizaram cisplatina+ifosfamida tiveram perda auditiva. Para ser possível a análise desta variável no modelo múltiplo, foi necessário agrupar o uso de cisplatina associado ou não à ifosfamida. Isso porque não é possível trabalhar com casela com frequência zero no processo de modelagem pela regressão logística.

Além disso, foram selecionadas para o processo de modelagem múltipla as variáveis arabinosil citosina (dose alta), arabinosil citosina (dose baixa), L-asparaginase, daunomicina, dexametasona, 6-mercaptopurina, metotrexato (dose alta), metotrexato (dose baixa), vincristina, metotrexato (intratecal), arabinosil citosina (intratecal) e dexametasona (intratecal), pois apresentaram $p<0,200$.

Tabela 35. Número e porcentagem de pacientes, segundo o uso dos medicamentos e perda auditiva pela classificação POGT. ITACI, 2003-2004.

Variável	Categoria	Grau 0		Graus 1 a 4		Total		p
		N°	%	N°	%	N°	%	
Ácido Fólnico	Sim	20	64,5	11	35,5	31	100,0	0,493
	Não	36	57,1	27	42,9	63	100,0	
Actinomicina D	Sim	12	66,7	6	33,3	18	100,0	0,495
	Não	44	57,9	32	42,1	76	100,0	
Adriamicina	Sim	24	61,5	15	38,5	39	100,0	0,744
	Não	32	58,2	23	41,8	55	100,0	
Arabinosil Citosina (dose alta)	Sim	12	80,0	3	20,0	15	100,0	0,079
	Não	44	55,7	35	44,3	79	100,0	
Arabinosil Citosina (dose baixa)	Sim	28	84,8	5	15,2	33	100,0	<0,001
	Não	28	45,9	33	54,1	61	100,0	
L-Asparaginase	Sim	19	73,1	7	26,9	26	100,0	0,099
	Não	37	54,4	31	45,6	68	100,0	
Carboplatina	Sim	12	57,1	9	42,9	21	100,0	0,797
	Não	44	60,3	29	39,7	73	100,0	
Ciclofosfamida	Sim	29	63,0	17	37,0	46	100,0	0,502
	Não	27	56,3	21	43,8	48	100,0	
Cisplatina	Sim	2	9,5	19	90,5	21	100,0	<0,001
	Não	54	74,0	19	26,0	73	100,0	
Daunomicina	Sim	22	81,5	5	18,5	27	100,0	0,006
	Não	34	50,7	33	49,3	67	100,0	
Dexametasona	Sim	26	74,3	9	25,7	35	100,0	0,025
	Não	30	50,8	29	49,2	59	100,0	
Etoposide	Sim	25	59,5	17	40,5	42	100,0	0,993
	Não	31	59,6	21	40,4	52	100,0	
Ifosfamida	Sim	7	35,0	13	65,0	20	100,0	0,012
	Não	49	66,2	25	33,8	74	100,0	
6-Mercaptopurina	Sim	24	75,0	8	25,0	32	100,0	0,029
	Não	32	51,6	30	48,4	62	100,0	
Metotrexato (dose alta)	Sim	24	70,6	10	29,4	34	100,0	0,101
	Não	32	53,3	28	46,7	60	100,0	
Metotrexato (dose baixa)	Sim	24	68,6	11	31,4	35	100,0	0,171
	Não	32	54,2	27	45,8	59	100,0	
Teniposide	Sim	11	100,0	--	--	11	100,0	0,004
	Não	45	54,2	38	45,8	83	100,0	
Vincristina	Sim	37	67,3	18	32,7	55	100,0	0,071
	Não	19	48,7	20	51,3	39	100,0	
Metotrexato (intratecal)	Sim	24	82,8	5	17,2	29	100,0	0,002
	Não	32	49,2	33	50,8	65	100,0	
Arabinosil Citosina (I intratecal)	Sim	24	82,8	5	17,2	29	100,0	0,002
	Não	32	49,2	33	50,8	65	100,0	
Dexametasona (intratecal)	Sim	20	83,3	4	16,7	24	100,0	0,006
	Não	36	51,4	34	48,6	70	100,0	
TOTAL		56	59,6	38	40,4	94	100,0	

Tabela 36. Número e porcentagem de pacientes, segundo o uso de cisplatina e/ou ifosfamida e perda auditiva pela classificação POGT. ITACI, 2003-2004.

Variável	Grau 0		Graus 1 a 4		Total		p
	N°	%	N°	%	N°	%	
Não recebeu cisplatina ou ifosfamida	47	75,8	15	24,2	62	100,0	<0,001
Ifosfamida	7	63,6	4	36,4	11	100,0	
Cisplatina	2	16,7	10	83,3	12	100,0	
Ifosfamida + cisplatina	--	--	9	100,0	9	100,0	
TOTAL	56	59,6	38	40,4	94	100,0	

No processo de modelagem múltipla, iniciou-se o modelo pela variável mais significativa, a saber, o uso de cisplatina e/ou ifosfamida e, a seguir, foram testadas todas as variáveis de uso de medicamento, uma a uma. Em todos os modelos, apenas o uso de cisplatina e/ou ifosfamida foi significativo e optou-se por retirar todas as outras variáveis relativas ao uso de medicamento. O mesmo aconteceu com a variável diagnóstico, seja considerando ou não o uso de medicamento. Mas, para mostrar que o uso de cisplatina associado ou não ao uso de ifosfamida era de risco, independente do diagnóstico, optou-se por deixá-la no modelo múltiplo. Fato semelhante aconteceu em relação ao status atual de tratamento e tratamento com radioterapia e ambas foram retiradas do modelo múltiplo. O mesmo aconteceu com as variáveis relativas aos sintomas ao diagnóstico e as queixas auditivas atuais, quando acrescentadas uma a uma no modelo múltiplo. Decidiu-se retirar todas elas do modelo múltiplo e deixar apenas o uso de cisplatina e/ou ifosfamida e o diagnóstico. A seguir acrescentaram-se as variáveis demográficas e sócio-econômicas, uma a uma. Nenhuma delas foi estatisticamente associada à perda auditiva pela classificação POGT, mas decidiu-se deixar, como variáveis de ajuste, a idade ao diagnóstico e a renda *per capita*.

Concluindo, no modelo de regressão logística múltiplo final ficaram as variáveis idade ao diagnóstico ($p=0,692$), renda *per capita* ($p=0,151$), diagnóstico ($p=0,314$) e uso de cisplatina e/ou ifosfamida ($p=0,006$). O uso de cisplatina associado ou não à ifosfamida mostrou-se de risco para a ocorrência de perda auditiva pela classificação POGT ($OR=27,6$; $p=0,001$) quando comparado com os pacientes que não usaram estes medicamentos. O uso exclusivo de ifosfamida não se mostrou de risco para a ocorrência de perda ($OR=2,5$; $p=0,302$) quando comparado com os pacientes que não utilizaram nem cisplatina nem ifosfamida. Estes resultados foram independentes da idade da criança ao diagnóstico, renda e diagnóstico.

5 DISCUSSÃO

Este estudo foi realizado com o objetivo de analisar a prevalência de perda auditiva nas crianças e adolescentes portadores de câncer e os possíveis fatores associados à ocorrência da perda de audição.

Até a década de 70, a grande maioria das crianças falecia, pois os recursos terapêuticos disponíveis eram pouco efetivos. Atualmente, um número cada vez maior de crianças acometidas por doenças malignas está sobrevivendo, principalmente devido aos avanços no tratamento por quimioterapia. Hoje, aproximadamente 70% das crianças afetadas são curadas e, no Brasil, as taxas de cura dos grandes centros de referência são comparáveis aos descritos na literatura internacional (LOPES e BIANCHI, 2000). Como o número de sobreviventes vem aumentando, os efeitos tóxicos tardios dos tratamentos têm se tornado mais evidentes.

Este estudo foi desenvolvido no Instituto de Tratamento do Câncer Infantil – ITACI – o qual é um centro de referência nacional no tratamento de crianças e adolescentes com câncer, vinculado ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Este Instituto é responsável pelo atendimento dos pacientes antes atendidos pelo serviço de Oncologia do Instituto da Criança – ICr – vinculado ao mesmo Hospital e atualmente, segundo o responsável por esta Unidade Médica - Prof. Dr. Vicente Odone Filho, tem capacidade para 2000 consultas, 1000 quimioterapias e 70 internações mensais.

No ano de 2003, foram registrados 325 casos novos e, em 2004, foram 342. O número de atendimentos de casos novos ao ano é semelhante ao de outras instituições de referência no tratamento do câncer infantil, como o Centro Infantil Boldrini, em Campinas, que registrou 315 casos novos em 2003 e 330

casos novos em 2004 (CENTRO INFANTIL BOLDRINI – SAME, 2006). O Hospital do Câncer - A. C. Camargo (2005) e o Instituto do Câncer Infantil do Rio Grande do Sul – ICI/RS (2005), também registram cerca de 300 casos novos por ano.

Entre os pacientes registrados em 2003 e 2004, apenas 198 receberam o diagnóstico de câncer, o que perfaz 29,7% dos pacientes inicialmente atendidos. Destes, 44 (22,2%) foram a óbito e 12 (6,1%) foram transferidos para outros centros de tratamento localizados em outras cidades/capitais, restando 142 pacientes. A porcentagem de pacientes que foram a óbito também é semelhante à encontrada em outros institutos, como o Hospital do Câncer A. C. Camargo, o Instituto do Câncer Infantil do Rio Grande do Sul – ICI/RS e o Centro de Oncologia Pediátrica Dr. Francisco Arman Gerpe Filho (responsável pelo atendimento das crianças e adolescentes com câncer no INCA), onde o índice de cura do câncer infantil situa-se em torno de 70% dos casos (HOSPITAL DO CÂNCER A. C. CAMARGO, 2005; ICI/RS, 2005; INCA, 2006). As transferências de pacientes ocorreram principalmente pelo fato de residirem em cidades/capitais distantes do ITACI, mas que são localizadas próximas a alguma outra cidade com infra-estrutura adequada para o tratamento oncológico infantil.

Por isso, dos 198 pacientes com diagnóstico de câncer, 142 (71,7%) preencheram os critérios de inclusão. Destes, conseguiu-se realizar os exames audiológicos em 94 pacientes (66,2%), que resulta em uma taxa de perda de 33,8%. Utilizou-se diversas estratégias de recrutamento, tais como telefones e telegramas. Não se conseguiu localizar 16 dos 48 pacientes (33,3%) e outros 27 moram fora de São Paulo (56,3%) e apenas 5 não compareceram para fazer o exame. A clínica fonoaudiológica era de fácil acesso por metrô e ônibus e o transporte dos pacientes e responsáveis foi pago pela fundação financiadora deste estudo (FAPESP). Ainda assim houve faltas no dia do exame, pois algumas pessoas tinham dificuldade de acesso ao transporte público ou falta de

disponibilidade de tempo devido a impossibilidade de faltar no trabalho. De modo a facilitar, sempre que possível, o exame era agendado no mesmo dia em que o paciente teria consulta no Instituto. Não houve recusas entre os pais ou responsáveis contactados para este estudo, mas a principal queixa por eles relatada era não ter este tipo de exame no próprio Instituto, visto que muitos residem em bairros distantes ou em outras cidades.

A dificuldade por parte dos pesquisadores na localização dos pacientes e a dificuldade por parte dos pacientes para ir ao local do exame também foi relatada por ALLEN e col. (1998), que selecionaram para seu estudo todos os pacientes menores de 18 anos que receberam cisplatina entre 1985 e 1994. Entre os 20 pacientes que foram identificados, 16 puderam ser contactados (80%), e apenas 12 participaram do estudo (60%), o que dá uma taxa de não realização de exame de 40%, taxa esta superior à deste estudo.

No que diz respeito à realização da avaliação auditiva, vale ressaltar que, nos centros nos quais é possível realizar a avaliação audiológica no próprio local de tratamento, as perdas são menores, como nos estudos de KRETSCHMAR e col. em 1990 (28%), ILVESKOSKI e col. em 1996 (14%) e KNIGHT e col. em 2005 (18%). Nestes estudos, os pesquisadores selecionaram e avaliaram os pacientes no mesmo hospital no qual fazem tratamento. O ITACI não possui um setor de fonoaudiologia, nem voltado para a área de terapia de fala e linguagem, nem para a área de audiologia. O Hospital das Clínicas da FMUSP possui um setor de audiologia, mas não realiza avaliações audiológicas rotineiramente nas crianças e adolescentes com câncer, visto que é responsável por atender vários setores do hospital, incluindo crianças, adultos e idosos com as mais diversas doenças. Esta não é uma particularidade do ITACI, pois no Brasil ainda não existe uma prática comum nos centros de tratamento do câncer infantil para monitoramento da audição voltado a estes pacientes. Com isso, recomenda-se que haja uma preocupação das autoridades na área do câncer para a instalação de serviços de fonoaudiologia,

que possam fazer o acompanhamento não só das crianças e adolescentes com câncer, mas de outras doenças que podem levar a comprometimentos auditivos.

Apesar da perda de pacientes (33,8%), acredita-se que os dados obtidos refletem a realidade deste universo de crianças e adolescentes com câncer e destaca-se que todos os procedimentos, desde a coleta dos dados nos prontuários, agendamento dos exames e realização da avaliação audiológica, foram realizados pela autora deste estudo.

O número de pacientes avaliados neste estudo (94) está acima da média de outros estudos, realizados com crianças e adolescentes com câncer, que variaram desde estudos de apenas dois ou três casos até 177 pacientes. Grande parte dos estudos consultados apresentou casuística entre 20 e 40 pacientes (Mc HANEY e col., 1983; FROMM e col., 1986; KRETSCHMAR e col., 1990; SKINNER e col., 1990; BROCK e col., 1991; PASIC e DOBIE, 1991; ILVESKOSKI e col., 1996; BERG e col., 1999; HUANG e col., 2002; MARINA e col., 2005; SMITS e col., 2006).

Os estudos que avaliaram uma casuística menor geralmente foram aqueles que estudaram uma população com diagnóstico específico, como no estudo brasileiro de GARCIA e col. (2003), que avaliou 13 pacientes diagnosticados com osteossarcoma e no estudo desenvolvido na Polônia por SKOWRONSKA-GARDAS e col. (2004), que avaliou 19 pacientes com tumores no sistema nervoso central.

Alguns estudos, como os de SCHELL e col. (1989) com 177 pacientes e os de LI e col. (2004) com 153 pacientes, apresentaram casuística maior graças à existência do serviço de monitoramento auditivo, no local do desenvolvimento da pesquisa, à disponibilidade dos equipamentos para a realização do exame e também ao tempo maior para a coleta de dados.

Quanto à caracterização da população, o sexo masculino foi representado por pouco mais da metade dos pacientes (52,1%). Distribuição semelhante foi encontrada também na maioria dos estudos consultados, como os de SKINNER e col. em 1990 (54,5%), ILVESKOSKI e col. em 1996 (62,9%), ALLEN e col. em 1998 (58,3%) e GARCIA e col. em 2003 (53,9%). Os dados da Fundação Oncocentro do Estado de São Paulo, entre os anos de 2003 e 2004, também apresentaram maior proporção de casos no sexo masculino, correspondendo a 54,7% (FOSP, 2006).

Em outros estudos, a frequência para meninos foi ainda maior, como os de NINANE e col. em 1991 (75%), BERG e col. em 1999 (67,9%), PAULINO e col. em 2000 (64,7%), HUANG e col. em 2002 (80,8%), SKOWRONSKA-GARDAS e col. em 2004 (63,2%), KNIGHT e col. em 2005 (67,2%) e RODRIGUEZ-GALINDO e col. em 2005 (76,5%).

Estudos de THIBADOUX e col. (1980), Mc HANEY e col. (1983), FROMM e col. (1986), RUIZ e col. (1989), SCHELL e col. (1989), KRETSCHMAR e col. (1990), BROCK e col. (1991), PASIC e DOBIE (1991), WEATHERLY e col. (1991) e BITENCOURT (2003) não revelaram o sexo da população estudada. E outros dois estudos tiveram porcentagem de meninas maior que de meninos (LI e col. em 2004 com 55% e MARINA e col. em 2005 com 71%).

Neste estudo, a cor da pele branca foi a que apresentou maior frequência (83,0%), seguida da cor parda/mulata (11,7%). O mesmo foi descrito por LI e col. (2004) com 113 pacientes brancos (74%), e por KNIGHT e col. (2005), com 64 pacientes brancos (95,5%), ambos desenvolvidos nos Estados Unidos.

Já no estudo também desenvolvido nos Estados Unidos por RODRIGUEZ-GALINDO e col. (2005), que analisou crianças com carcinoma de

nasofaringe, a porcentagem de negros foi a mais freqüente, representada por 65% dos pacientes. Este resultado deve-se provavelmente ao fato de que este estudo envolveu apenas pacientes com o mesmo diagnóstico e, segundo estes pesquisadores, o carcinoma de nasofaringe infantil é relatado por ser mais prevalente entre negros.

A idade ao diagnóstico deste estudo variou de 0 a 18 anos (média de 6,8 anos), sendo que 45,7% dos pacientes foram diagnosticados antes dos 5 anos. Estudos realizados com crianças e adolescentes como o de LI e col. (2004) também apresentaram freqüência semelhante nesta faixa etária (50%). Os estudos de BROCK e col. (1991) e MARINA e col. (2005) foram os que apresentaram menor média de idade ao diagnóstico (2 anos).

Quanto à idade na data da avaliação audiológica, a média neste estudo foi de 8 anos e meio, sendo a faixa etária mais freqüente a de 5 a 9 anos (38,3%), seguida pela faixa de 10 anos e mais (36,2%). A média de idade foi semelhante nos estudos de STAVROULAKI e col. em 2001 (8 anos), HUANG e col. em 2002 (8 anos) e KNIGHT e col. em 2005 (9 anos).

Estudos realizados com crianças com diagnóstico de retinoblastoma como o de SMITS e col. (2006) tiveram variação entre 0,1 e 7 anos (média de 1 ano). Nota-se que a idade na data da avaliação audiológica foi menor do que nos demais estudos devido ao grupo de crianças avaliadas. O retinoblastoma é um tumor que geralmente acomete crianças menores de 4 anos (80%), na maioria das vezes o diagnóstico é feito antes do segundo ano de vida e sabe-se que o desenvolvimento deste tumor pode acontecer durante a vida intra-uterina (ANTONELI, 2000).

Neste estudo, decidiu-se levantar dados sobre as características sócio-econômicas dos pacientes e familiares para elucidar o perfil desta população e verificou-se que os pacientes atendidos apresentaram diferentes níveis sócio-

econômicos. A renda familiar variou de US\$ 90,90 a US\$ 4545,50 (média de US\$ 637,04), sendo que enquanto 17,0% tinham renda menor que US\$ 200,00 (equivalente a R\$ 440,00), 27,7% tinham renda maior ou igual a US\$ 600,00 (equivalente a R\$ 1320,00). A renda per capita variou de US\$ 18,20 a US\$ 965,90 (média de US\$ 142,57). O número de pessoas que vivem com a renda familiar variou de 2 a 11 pessoas (média de 4,8 pessoas), sendo que o grupo de 5 e mais pessoas foi representado por 41,5% das famílias. O número de filhos variou de 1 a 9 filhos (média de 2,7 filhos), sendo que o grupo de 3 e mais filhos foi o mais freqüente (41,5%). Não foram encontrados estudos que apresentassem estes dados.

O diagnóstico mais freqüente deste estudo foi de leucemia linfóide (30,8%), seguido pelo grupo de tumores ósseos (8,5%), tumor de Wilms (8,5%) e retinoblastoma (7,3%). O diagnóstico de leucemia apresentou incidência semelhante à de outros institutos, como o Hospital do Câncer A. C. Camargo (30%), o Instituto de Câncer Infantil do Rio Grande do Sul – ICI (30%) e o Registro Hospitalar de Câncer do Estado de São Paulo (28%) (HOSPITAL DO CÂNCER A. C. CAMARGO, 2005; ICI/RS, 2005; FOSP, 2006).

O diagnóstico de linfomas e de tumores no sistema nervoso central são os mais freqüentes, depois das leucemias, em centros como o Hospital A. C. Camargo, o Instituto de Câncer Infantil do Rio Grande do Sul – ICI e o INCA (HOSPITAL DO CÂNCER A. C. CAMARGO, 2005; ICI/RS, 2005; INCA, 2006). No presente estudo, diferentemente destes outros centros, os linfomas foram representados por 3,2% dos pacientes e os tumores no sistema nervoso central, por apenas 1,1%.

Dados sobre tumores da infância do Registro Hospitalar de Câncer do Estado de São Paulo da Fundação Oncocentro, mostram que a leucemia respondeu por 26,5% dos tumores, seguida por linfomas (15,9%) e tumores no sistema nervoso central (13,4%) (FOSP, 2004).

Em relação aos sintomas apresentados à época do diagnóstico, dentre os 94 pacientes avaliados, 40,4% apresentaram sintomas de dor no corpo, seguido por febre (34,0%), aumento de volume de massa corporal (31,9%) e palidez (27,7%). Não foram encontrados estudos que apresentassem estes dados, mas acredita-se que estão diretamente relacionados ao diagnóstico. Por exemplo, neste estudo, no grupo de pacientes com leucemias e linfomas, 66,7% queixaram-se de febre e 55,6% queixaram-se de dores no corpo.

Neste estudo, a quimioterapia foi o tipo de tratamento mais utilizado, correspondendo a 94,7%; a radioterapia foi realizada em 27,3% dos pacientes, e apenas 4,2% foram submetidos somente à cirurgia e não receberam nenhum tipo de tratamento quimio ou radioterápico. O tipo de tratamento empregado difere entre os estudos, pois a determinação do tratamento está diretamente relacionada ao tipo de tumor. Houve grande variabilidade no uso de medicamentos administrados, devido ao tipo de tumor, idade do paciente, bem como a resposta terapêutica individual.

Diferentemente do presente estudo, as pesquisas sobre perdas auditivas em crianças e/ou adolescentes com câncer priorizaram o tipo de tratamento utilizado, a dose cumulativa na quimioterapia ou radioterapia, ou o medicamento administrado (geralmente a cisplatina, devido ao seu potencial altamente ototóxico).

O uso de cisplatina, droga conhecida por seu alto potencial ototóxico, foi feito por pacientes com diagnóstico de carcinoma de nasofaringe, hepatoblastoma, neuroblastoma, tumor de células germinativas, carcinoma de adrenal, linfoma de Hodgkin, tumores ósseos e meduloblastoma.

A cisplatina foi administrada em 22,3% dos pacientes com dose cumulativa média de 421,67 mg/m². Este dado foi semelhante aos estudos de BROCK e col. (1991), ILVESKOSKI e col. (1996), GARCIA e col. (2003) e LI e

col. (2005), que relataram dose cumulativa média entre 397 mg/m² e 548 mg/m².

É interessante ressaltar que para uma avaliação audiológica completa, é necessário ter informações sobre as queixas auditivas, tanto por parte do paciente, como por parte dos familiares mais próximos. Estes dados auxiliam na obtenção do diagnóstico. Porém, foi observado que são raros os estudos que fazem referência às queixas auditivas dos pacientes. A queixa auditiva mais citada neste estudo foi a otite (22,3%), seguida de otalgia (16,0%), tontura (16,0%), dificuldade de audição (14,9%) e infecção de vias aéreas superiores (13,8%).

No estudo de REDDEL e col. (1982), com 32 pacientes com tumores diversos, tratados com cisplatina, entre os 15 pacientes que desenvolveram perda de audição, todos apresentaram alguma queixa auditiva. A queixa de zumbido foi a mais freqüente (93,3%), seguida pela dificuldade de audição (46,7%) e otalgia (20%). Em alguns, estes sintomas foram transitórios e nenhum referiu tontura. Estes autores destacam a importância da avaliação audiológica antes e após cada ciclo de tratamento quimioterápico, bem como no momento da queixa do paciente, pois acreditam que este seja um sinal importante, visto que geralmente precede a perda de audição.

BITENCOURT (2003) destacou que não é dada a devida importância às queixas auditivas do paciente. Em seu estudo, utilizou uma anamnese desenvolvida especialmente para seus pacientes com câncer e registrou as informações sobre as queixas auditivas. Encontrou 56,2% de queixas auditivas entre os pacientes tratados com cisplatina e, dentre estes, a queixa mais citada foi de zumbido (66,7%), seguida pela dificuldade de audição (33,3%).

Três diferentes estudos nacionais desenvolvidos por LIBERMAN e col. (2002), GARCIA e col. (2003) e JACOB (2004) salientam que uma das formas

de se evitar a perda de audição nos pacientes expostos a drogas ototóxicas, é a detecção e a monitorização auditiva. A monitorização é de fundamental importância, visto que resulta em uma detecção precoce das perdas auditivas induzidas por drogas ototóxicas, possibilitando a revisão do tratamento ou mesmo a escolha de procedimentos alternativos, além de identificar a progressão da lesão.

BERG e col. (1999) tiveram a oportunidade de acompanhar os pacientes por vários anos e verificaram que, com o monitoramento audiológico freqüente, puderam detectar as mudanças mais sutis nos limiares auditivos. Salientaram, ainda, que até mesmo os familiares dos pacientes solicitavam que a política do centro de tratamento incorporasse o exame audiológico nas avaliações periódicas de rotina.

Neste estudo, apenas 7,4% dos 94 pacientes queixaram-se de zumbido. Este achado está provavelmente relacionado ao fato da população estudada ser bem jovem, pois as crianças menores podem ter dificuldade para relatar exatamente o que sentem como, por exemplo, a queixa de zumbido.

No que diz respeito à perda auditiva, as definições adotadas variam desde a documentação de queixas subjetivas (como o zumbido) a mensurações qualitativas (como a diminuição da acuidade auditiva) e mensurações quantitativas (o exame audiológico). Como já foi visto anteriormente, a falta de uma classificação universal para a perda auditiva induzida pelo tratamento contra o câncer gera mais dificuldade na interpretação de resultados e na comparação entre os estudos (PASIC e DOBIE, 1991).

WEATHERLY e col. (1991) salientam que, enquanto muitos pacientes apresentam diminuição no limiar auditivo, muitos não se queixam de diminuição da acuidade auditiva. Destacam, ainda, que as técnicas de monitoramento

audiológico podem ser utilizadas para identificar e acompanhar os pacientes com perdas auditivas sintomáticas e assintomáticas.

A perda auditiva pode ser categorizada segundo diferentes tipos de classificações para perda auditiva. Foram encontradas sete classificações na literatura compulsada. Dentre estas, quatro foram excluídas por não serem compatíveis para serem aplicadas nesta população.

A classificação descrita por DAVIS e SILVERMAN (1970) foi descartada por não ser tão rigorosa no limiar para a perda auditiva (a partir de 25 dB NA), por ser utilizada sem discriminação para crianças e adultos e por caracterizar a perda por meio da média os limiares das frequências de 500, 1000 e 2000 Hz, não priorizando a perda auditiva nas altas frequências. A classificação CTC foi descartada por basear-se em queixas auditivas e, visto que a população deste estudo é composta por crianças/adolescentes, as informações sobre estas queixas nem sempre são claramente relatadas. Já as classificações CTCAE e ASHA *Ototoxicity Criteria* foram descartadas por priorizarem a comparação dos limiares auditivos antes e após o tratamento. Como neste estudo não foi possível avaliar o paciente antes de iniciar o tratamento, estas classificações não puderam ser adotadas.

Na análise de prevalência de perda auditiva, utilizando a classificação ASHA, encontrou-se 42,5% dos pacientes avaliados com perda de audição entre discreta e severa. Nenhum estudo consultado utilizou esta classificação. É importante destacar que é a classificação mais rigorosa entre as classificações adotadas. Os pacientes que apresentaram limiar auditivo, em qualquer frequência, maior que 15 dB NA foram analisados como portadores de perda auditiva. Esta classificação teve concordância muito grande com a classificação POGT (Kappa=0,96), sendo que a única diferença foi a classificação de dois pacientes como Grau 0 pela POGT, mas que foram considerados como tendo perda discreta em frequências menores que 4000 Hz pela classificação ASHA.

A concordância entre as classificações ASHA e POGT deveu-se ao limiar adotado como ponto de corte para determinar a perda de audição (15 dB NA para ASHA e 20 dB NA para POGT).

Quando foi utilizada a classificação POGT para categorizar as perdas auditivas, 40,4% dos pacientes avaliados apresentaram perda auditiva entre os Graus 1 e 4. Entre os estudos que utilizaram esta classificação, o de MARINA e col. (2005) com 24 pacientes com tumores de células germinativas, tratados com cisplatina, encontrou 75% dos pacientes avaliados com perda auditiva entre os Graus 2 e 4. No presente estudo, considerando-se a mesma classificação, encontrou-se 83% de perda auditiva entre os pacientes com tumores diversos tratados com cisplatina.

No estudo desenvolvido por RUIZ e col. (1989), os pesquisadores adotaram o limiar maior ou igual a 20 dB NA para classificar a perda auditiva e 100% dos seus pacientes tratados com cisplatina apresentaram perda de audição. Porcentagem idêntica foi encontrada no presente estudo entre o grupo de pacientes tratados com cisplatina+ifosfamida (100%).

HUANG e col. (2002) avaliaram duas técnicas diferentes de radioterapia, sendo que entre os pacientes que foram tratados com IMRT (*intensity-modulated radiation therapy* - radioterapia com intensidade modulada), 13% apresentaram perda de audição e, entre os pacientes tratados com a técnica de radioterapia convencional, 64% apresentaram perda auditiva. No presente estudo, entre os pacientes tratados com radioterapia, 58% apresentaram perda de audição, segundo a classificação POGT.

Na classificação PAB, apenas limiares iguais ou superiores a 40 dB NA são classificados como perda auditiva. Desta forma, a frequência de pacientes com audição alterada, utilizando esta classificação, é bem menor quando

comparada aos outros dois. A concordância da classificação PAB com a classificação ASHA foi fraca ($Kappa=0,33$), o mesmo acontecendo com a classificação POGT ($Kappa=0,36$).

Quando foi utilizada a classificação PAB, 12,8% dos pacientes avaliados apresentaram perda auditiva entre os Graus 1 e 4. Comparando com os estudos que utilizaram esta mesma classificação, observa-se que a incidência de perda de audição entre os Graus 1 e 4 foi bem inferior. Acredita-se que isso tenha ocorrido pelo fato de os outros estudos que usaram esta classificação tenham sido desenvolvidos apenas com pacientes tratados com cisplatina. Como esta classificação só considera perda auditiva a partir de 40 dB NA, as perdas auditivas discretas ou leves pela classificação ASHA são categorizadas como Grau 0 na PAB.

No estudo de SKINNER e col. (1990) com 22 crianças e adolescentes, diagnosticados com tumores sólidos e tratados com cisplatina, 73% apresentaram perda auditiva. No presente estudo, considerando o mesmo grupo de pacientes, encontrou-se 26% de perda de audição.

BROCK e col. (1991) encontraram perda de audição em 48% das 29 crianças com diagnósticos diversos, tratadas com cisplatina. No presente estudo, com grupo de tumores diversos tratados com cisplatina, foram 33%.

Outros estudos adotaram o limiar maior ou igual a 25 dB NA em qualquer frequência entre 250 e 8000 Hz como classificação para perda auditiva. A porcentagem de perdas variou entre 43% e 81% (KRETSCHMAR e col., 1990; ILVESKOSKI e col., 1996; ALLEN e col., 1998; GARCIA e col., 2003).

ALLEN e col. (1998) realizaram um estudo retrospectivo com 11 crianças menores de 18 anos que receberam cisplatina durante o tratamento quimioterápico entre 1985 e 1994. Encontraram presença de perda auditiva

entre 25 e 90 dB NA em 81% das crianças. Porcentagem semelhante foi encontrada no presente estudo (83%), quando comparada à classificação POGT (a mais próxima para o ponto de corte em 25 dB NA).

No estudo de BITENCOURT (2003), com pacientes com diversos tipos de tumor, o grupo de pacientes tratados com cisplatina apresentou 56,3% de perda auditiva; já no grupo tratado com outros agentes quimioterápicos nenhuma perda auditiva foi encontrada. No presente estudo, quando comparada à classificação POGT (a mais próxima para o ponto de corte em 25 dB NA), encontrou-se 83% de perda entre os pacientes que receberam cisplatina e 26% entre os pacientes tratados com outros agentes quimioterápicos.

Outra forma adotada para analisar e classificar a perda auditiva foi por meio da comparação dos limiares de audibilidade entre a avaliação audiométrica antes do início e após o término do tratamento. Mc HANEY e col. (1983) adotaram o aumento do limiar em qualquer frequência maior ou igual a 10 dB NA quando comparado com a avaliação audiométrica anterior e encontraram 88% de perda auditiva entre os pacientes avaliados. PASIC e DOBIE (1991) adotaram a mesma classificação e encontraram incidência de 77% de perda auditiva. Já no estudo realizado por BERG e col. (1999), a perda auditiva ocorreu em apenas 26% das crianças avaliadas. Não foi possível fazer comparações entre estes estudos anteriores e o presente, pois os pacientes não realizaram a avaliação audiométrica antes do início do tratamento.

Os estudos de FROMM e col. (1986), PAULINO e col. (2000) e SKOWRONSKA-GARDAS e col. (2004) não relataram qual foi a classificação adotada para categorizar a perda de audição, e a porcentagem de perdas auditivas variou entre 7% e 42%.

No estudo de STAVROULAKI e col. (2001) foi feita a comparação entre as avaliações audiométricas realizadas antes e após o tratamento quimioterápico, e encontraram perda auditiva em 50% dos pacientes, utilizando a classificação da ASHA *Ototoxicity Criteria*.

Em relação aos possíveis fatores associados à perda auditiva, independente da classificação utilizada, neste estudo, apenas o medicamento administrado (cisplatina) esteve associado à perda de audição. O uso de cisplatina associado ou não à ifosfamida mostrou-se de risco para a ocorrência de perda auditiva pelas três classificações adotadas, quando comparado com os pacientes que não usaram estes medicamentos. O uso exclusivo de ifosfamida não se mostrou de risco para a ocorrência de perda auditiva, quando comparado com os pacientes que não utilizaram nem cisplatina nem ifosfamida. Estes resultados foram independentes de variáveis como: a idade da criança ao diagnóstico, a renda e o tipo de diagnóstico.

No presente estudo, não houve associação estatisticamente significativa entre perda auditiva e idade ao diagnóstico, assim como em KRETSCHMAR e col. (1990) e BERG e col. (1999). A associação entre perda de audição e pouca idade ao diagnóstico foi significativa nos estudos de SCHELL e col. (1989), FAUSTI e col. (1993), ILVESKOSKI e col. (1996), ALLEN e col. (1998) e LI col. (2004).

Os estudos de SKINNER e col. (1990), BROCK e col. (1991), PASIC e DOBIE (1991), ILVESKOSKI e col. (1996), ALLEN e col. (1998), BERG e col. (1999) e LI col. (2004) verificaram associação entre perda auditiva e alta dose cumulativa de cisplatina.

O estudo realizado por BERG e col. (1999) mostrou que a perda auditiva foi evidente mais precocemente no primeiro mês de tratamento quimioterápico e não dependeu da dose individual ou cumulativa de cisplatina.

Não houve associação estatisticamente significativa entre a presença de perda auditiva e o tratamento radioterápico. É possível que este fato seja devido ao curto espaço de tempo entre o fim da radioterapia e a data da avaliação audiológica. Estudo de ILVESKOSKI e col. (1996) mostraram em seu estudo que a perda auditiva causada pela irradiação pode ocorrer entre seis meses e seis anos após o término do tratamento. GRAU e OVERGAARD (1996) afirmam que a perda auditiva induzida pela irradiação geralmente surge entre seis e 12 meses após o término da radioterapia, mas HUANG e col. (2002) acreditam que é possível que a perda auditiva apareça ao longo de vários anos.

No estudo de FONG e col. (1995), a perda auditiva foi encontrada entre 18 e 36 meses após completarem o tratamento radioterápico. Destacaram a importância de obter uma avaliação audiológica antes de iniciar a radioterapia e, regularmente, por pelo menos três anos.

SHELL e col. (1989) afirmaram que a probabilidade de desenvolver perda auditiva após irradiação craniana foi de 40% a 60% com doses de cisplatina de 270 mg/m², mas com doses de 450 mg/m², o risco aumentou para 80% a 100%.

KRETSCHMAR e col. (1990) concluíram em seu estudo que a radioterapia não aumenta o potencial de ototoxicidade da cisplatina, quando a droga é administrada antes ou durante o tratamento radioterápico.

A ifosfamida não é relatada como um agente quimioterápico ototóxico. Porém, é geralmente administrada em combinação com outros agentes como a cisplatina no tratamento de tumores sólidos infantis (LOSS e col., 2004).

Neste estudo, a análise da perda de audição pelas classificações ASHA e POGT, entre os que usaram apenas ifosfamida, encontrou-se 36,4% com

perda de audição, entre os que usaram apenas cisplatina, 83,3% e entre os que usaram cisplatina+ifosfamida, 100,0%. Na análise da perda de audição pela classificação PAB, entre os que usaram apenas ifosfamida, nenhum teve perda, mas entre os que usaram apenas cisplatina, 33,3% e entre os que usaram cisplatina+ifosfamida, 66,7%. Isso demonstra que a ifosfamida, isolada, pode não ter efeito ototóxico, mas quando associada à cisplatina, há um efeito potencializador do risco.

Estudos na década de 80 destacavam que a ototoxicidade por si só não era razão suficiente para descontinuar o uso da cisplatina no tratamento quimioterápico, visto que a droga apresenta um benefício terapêutico inquestionável em pacientes com tumores sólidos. Porém, destacavam que deveria haver monitoramento da audição durante o curso de terapia, com adaptações apropriadas (como o uso de aparelho de amplificação sonora individual, treinamento auditivo, aproveitamento residual da audição e outros) (SCHELL e col., 1989, McHANEY e col., 1983).

Atualmente, sabe-se que uma das formas para obter-se o efeito terapêutico desejado, sem aumentar os efeitos ototóxicos dos agentes antineoplásicos, é por meio da seleção de drogas com diferentes mecanismos de ação e diferentes graus de potenciais de ototoxicidade, de maneira a provocar a menor incidência de seqüelas possível.

SMITS e col. (2006) salientam que perdas auditivas, mesmo quando leves, se não forem detectadas a tempo, podem levar a conseqüências a longo prazo. A carboplatina é uma droga análoga à cisplatina e é descrita por ser menos ototóxica. Por isso, é importante considerar a possibilidade de substituir a cisplatina por carboplatina, visto que em seu estudo o uso da carboplatina não esteve associado à presença de perda auditiva.

RYBAK e WHITWORTH (2005) afirmam que estudos futuros poderão elucidar as similaridades e diferenças entre os mecanismos de ototoxicidades dos antibióticos aminoglicosídeos e da cisplatina, de forma a desenvolver estratégias protetoras mais seletivas e específicas para minimizar seu potencial ototóxico.

Considerando os resultados deste estudo, pode-se verificar que o tratamento com cisplatina sozinha ou administrada em associação a ifosfamida, possui ação deletéria no mecanismo auditivo.

O atendimento fonoaudiológico dispensado ao indivíduo em tratamento quimioterápico no Brasil, ainda é precário quando comparado aos países desenvolvidos. Esta realidade difere da realidade desses países, os quais contam com investimento financeiro suficiente para o desenvolvimento de pesquisas nessa área. Alguns aspectos são determinantes na realização do monitoramento auditivo, como o fácil acesso do indivíduo às avaliações audiológicas, que devem ser realizadas dentro do próprio local de tratamento ou, ainda, a facilidade na locomoção para os centros especializados (BITENCOURT, 2003).

O diagnóstico de perda auditiva nos pacientes tratados contra o câncer é de fundamental importância, pois pode preservar sua capacidade de comunicação e evitar que, uma vez recuperados do câncer, fiquem sem capacidade de retornar à vida normal, em função de seqüelas do tratamento (PEDALINI e col., 2000).

Cabe ressaltar aqui que é fundamental adotar classificações mais rigorosas para a perda de audição em crianças, como a proposta pela ASHA, visto que para uma comunicação plena, a criança deve ter condições de ouvir, identificar e discriminar todos os sons da fala. A redução na audibilidade, mesmo leve, compromete o desenvolvimento destas habilidades, prejudicando

a compreensão e, desta forma, a comunicação oral, podendo levar a problemas emocionais, comportamentais e escolares.

Devido ao papel da audição na comunicação humana, é imprescindível que seja dada maior importância aos possíveis efeitos colaterais devido ao tratamento contra o câncer, como a perda de audição. A inclusão do fonoaudiólogo na equipe multidisciplinar, como um profissional voltado para os distúrbios da comunicação, contribuirá efetivamente na prevenção de perda auditiva e possibilitará o acompanhamento destes pacientes a longo prazo.

6 CONCLUSÕES

- A prevalência de perda auditiva encontrada entre as crianças e adolescentes portadores de câncer foi de 42,5% pela classificação ASHA, 12,8% pela classificação PAB e 40,4% pela classificação POGT.
- A concordância no diagnóstico de perda auditiva pelas classificações POGT e PAB, e para PAB e ASHA foi fraca. Já a concordância entre as classificações ASHA e POGT foi quase perfeita.
- Não houve associação estatística significativa entre os fatores sócio-demográficos e presença de perda auditiva entre as crianças e adolescentes portadores de câncer, para cada uma das três classificações.
- Não houve associação estatística significativa entre os fatores relativos às características clínicas e presença de perda auditiva entre as crianças e adolescentes portadores de câncer, para cada uma das três classificações.
- Dentre os fatores relativos às características de tratamento, apenas o uso de cisplatina teve associação estatística significativa com a presença de perda auditiva entre as crianças e adolescentes portadores de câncer, para cada uma das três classificações.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allen GC, Tiu C, Koike K, Ritchey K, Kurs-Lasky M, Wax MK. Transient-evoked otoacoustic emissions in children after cisplatin chemotherapy. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1998; 111(5): 584-588.

American Speech-Language-Hearing Association. Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. *ASHA.* 1994; 36(12): 11-19.

Antoneli CBG. Tumores de cabeça e pescoço. In: Camargo B, Lopes LF, organizadores. *Pediatria oncológica: noções fundamentais para o pediatra.* São Paulo: Lemar; 2000.p.69-97.

Azevedo MF. Avaliação audiológica no primeiro ano de vida. In: Lopes Filho OC, organizador. *Tratado de Fonoaudiologia.* São Paulo: Roca; 1997.p.239-263.

Bensadon RL. Estudo clínico e audiológico da ototoxicidade da cisplatina: comparação entre os exames de audiometria tonal convencional, audiometria de altas frequências e emissões otoacústicas [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1998.

Berg AL, Spitzer JB, Garvin Junior JH. Ototoxic impact of cisplatin in pediatric oncology patients. *Laryngoscope.* 1999; 109: 1806-1814.

Bergeron C, Dubourg L, Chastagner P, Mechinaud F, Plouvier E, Desfachelles AS, Dusol F, Pautard B, Edan C, Plataz D, Froehlich P, Rubie H. Long-term renal and hearing toxicity of carboplatin in infants treated for

localized and unresectable neuroblastoma: results of the SFOP NBL90 study. *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 45: 32-36.

Bianchi A, Camargo B. O papel do pediatra frente à criança com câncer. In: Camargo B, Lopes LF, organizadores. *Pediatria oncológica: noções fundamentais para o pediatra*. São Paulo: Lemar; 2000.p.1-6.

Bitencourt RF. Avaliação audiológica em indivíduos expostos a agentes quimioterápicos [dissertação de mestrado]. Paraná: Universidade Tuiuti do Paraná, 2003.

Braga PE, Latorre MRDO, Curado MP. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevida em Goiânia (Brasil) e outros países. *Cad Saúde Pública*: Rio de Janeiro, 2002; 8: 33-44.

Breen SL, Kehagioglou P, Usher C, Plowman PN. A Comparison of conventional, conformal and intensity-modulated coplanar radiotherapy plans for posterior fossa treatment. *The British Journal of Radiology*. 2004; 77: 768-774.

Brock PR, Bellman SC, Yeomans EC, Pinkerton CR, Pritchard J. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Medical and Pediatric Oncology*. 1991; 19: 295-300.

Broniscer A, Cristofani LM, Almeida MTA, Maluf Jr PT, Machado TMS, Odone Filho VO, Aquino MZ. Programas em uso nas unidades de onco-hematologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Hospital Sírio Libanês. Versão IV, 1999.

Bucuvalas JC, O'Connor A, Buschle K, Krug S, Ryckman FC, Atherton H, Alonso MP, Balistreri WF. Risk of hearing impairment in pediatric liver transplant recipients: a single center study. *Pediatr. Transplantation*. 2003; 7:265-269.

Camargo B, Lopes LF, Novaes PE. O tratamento multidisciplinar das neoplasias na infância. In: Camargo B, Lopes LF, organizadores. *Pediatria oncológica: noções fundamentais para o pediatra*. São Paulo: Lemar; 2000. p.215-229.

Cardinaal RM, Groot JCMJ, Huizing EH, Veldman JE, Smoorenburg GF. Cisplatin-induced ototoxicity: morphological evidence of spontaneous outer hair cell recovery in albino guinea pigs? *Hearing Research*. 2000; 144: 147-156.

Centro Infantil Boldrini. Campinas; 2006 [acesso em 02 de maio de 2006]. Disponível em: <http://www.boldrini.org.br/site>

Common toxicity criteria version 2.0 – CTC; 1999. DCTD, NCI, NIH, DHHS [acesso em 23 de agosto de 2005]. Disponível em: <http://ctep.cancer.gov>.

Common terminology criteria for adverse events version 3.0 – CTCAE; 2003. DCTD, NCI, NIH, DHHS [acesso em 12 de dezembro de 2005]. Disponível em: <http://ctep.cancer.gov>.

Faden H, Deshpande G, Grossi M. Renal and auditory toxic effects of ampicillin in children with cancer. *Am J Dis Child*. 1982; 136: 223-225.

Fausti SA, Schechter MA, Rappaport BZ, Frey RH, Mass RE. Early detection of cisplatin ototoxicity. *Cancer*. 1984; 53: 224-31.

Fausti SA, Henry JA, Schaffer HI, Olson DJ, Frey RH, Bagby Jr GC. High frequency monitoring for early detection of cisplatin ototoxicity. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1993; 119: 661-6.

Fong RS, Beste DJ, Murray KJ. Pediatric sensorineural hearing loss after temporal bone radiation. American Journal of Otology. 1995; 16(6): 793-796.

Forastiere AA, Gennis M, Orringer MB, Agha FP. Cisplatin, vinblastine, and mitoguazone chemotherapy for epidermoid and adenocarcinoma of the esophagus. Journal of Clinical Oncology. 1987; 5: 1143-1149.

FOSP - Fundação Oncocentro de São Paulo. São Paulo; c2006 [acesso em 02 de maio de 2006]. Disponível em: <http://www.fosp.saude.sp.gov.br>.

FOSP - Fundação Oncocentro de São Paulo. Boletim do registro hospitalar de câncer. São Paulo; 2004 [acesso em 02 de maio de 2006]. Disponível em: <http://www.fosp.saude.sp.gov.br>.

Fromm M, Littman P, Raney B, Nelson L, Handler S, Diamond G, Stanley C. Late effects after treatment of twenty children with soft tissue sarcomas of the head and neck: experience at a single institution with a review of the literature. Cancer. 1986; 57: 2070-2076.

Garcia AP, Lório MCM, Petrilli AS. Monitoramento da audição de pacientes expostos à cisplatina. Rev Bras Otorrinolaringol. 2003; 69(2): 215-221.

Garrè ML, Gandus S, Cesana B, Haupt R, De Bernardi B, Comelli A, Ferrando A, Stella G, Vitali ML, Picco P, Nantron M, Dallorso S, Boni L, Massimo L. Health status of long-term survivors after cancer in childhood. Am J Pediatric Hematology/Oncology. 1994; 16(2): 143-152.

Grau C, Overgaard J. Postirradiation sensorineural hearing loss: a common but ignored late radiation complication. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1996; 36(2): 515-517.

Haggard RS, Primus MA. Parental perceptions of hearing loss classification in children. *American Journal of Audiology*. 1999; 8: 1-10.

Hersh MA, Johnson MA. Anatomy and physiology of hearing, hearing impairment and treatment. In: Hersh MA, Johnson MA, organizadores. *Assistive technology for the hearing-impaired, deaf and deafblind*. London: Springer; 2003.p.1-39.

Hospital do Câncer A. C. Camargo. [homepage na internet]. São Paulo: Departamento de Pediatria; c2005 [acesso em 02 de maio de 2006]. Disponível em: <http://www.hcanc.org.br/dmeds/oncoped/ped3.html>.

Huang E, Teh BS, Strother DR. intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: early report on the reduction of ototoxicity. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2002; 52(3): 599-605.

Hyppolito MA, Oliveira JAA, Lessa RM, Rossato M. Otoproteção da amifostina aos efeitos ototóxicos da cisplatina: estudo em cobaias albinas por emissões otoacústicas, produtos de distorção e microscopia eletrônica de varredura. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2005; 71 (3): 268-273.

ICI/RS - Instituto de Tratamento do Câncer Infantil do Rio Grande do Sul [homepage na internet]. Rio Grande do Sul; c2005 [acesso em 02 de maio de 2006]. Disponível em: <http://www.ici-rs.org.br/conteudo/ici/sop.htm>.

Ilveskoski I, Saarinen UM, Wiklund T, Perkkiö M, Salmi TT, Lanning M, Mäkipernaa A, Pihko H. Ototoxicity in children with malignant brain tumors

treated with the "8 in 1" chemotherapy protocol. Medical and Pediatric Oncology. 1996; 27: 26-31.

INCA - Instituto Nacional de Câncer [homepage na internet]. Rio de Janeiro: c2006 [acesso em 17 de abril de 2006]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/index.asp>.

Jacob LCB. Monitoramento auditivo na ototoxicidade. In: Anais do 19º Encontro Internacional de Audiologia; 2004; Bauru, Brasil.

Knight KRG, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. Journal of Clinical Oncology. 2005; 23(34): 8588-8596.

Kretschmar CS, Warren MP, Lavally BL, Dyer S, Tarbell N. Ototoxicity of preradiation cisplatin for children with central nervous system tumors. Journal of Clinical Oncology. 1990; 8(7): 1191-1198.

Latorre MRDO. Epidemiologia dos tumores da infância. In: Camargo B, Lopes LF, organizadores. Pediatria oncológica: noções fundamentais para o pediatra. São Paulo: Lemar; 2000. p.7-27.

Li Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. European Journal of Cancer. 2004; 40: 2445-2451.

Liberman PHP. Emissões Otoacústicas em crianças com retinoblastoma. In: Barros APB, Arakawa L, Tonini MD, Carvalho VA, organizadoras. Fonoaudiologia em Cancerologia. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo; 2000. p.110-114.

Liberman PHP, Schultz C, Pedalini MEB, Gómez MVSG, Antoneli CBG. Monitorização auditiva em crianças portadoras de retinoblastoma: relato de dois casos. *Acta Oncol Bras*. 2002; 22(1): 250-254.

Lopes LF, Bianchi A. Os efeitos tardios do tratamento do câncer infantil. In: Camargo B, Lopes LF, organizadores. *Pediatria Oncológica: noções fundamentais para o pediatra*. São Paulo: Lemar; 2000. p.281-291.

Lopes LF, Camargo B, Bianchi A. Os efeitos tardios do tratamento do câncer infantil. *Rev Ass Med Brasil*. 2000; 46(3): 277-284.

Lopes Filho OC. Deficiência auditiva. In: Lopes Filho OC, organizador. *Tratado de Fonoaudiologia*. São Paulo: Roca; 1997. p.3-24.

Loss JF, Santos PPA, Di Leone L, Brunetto AL. Outcome of pediatric recurrent and refractory malignant solid tumors following ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE): a phase II study in a pediatric oncology centre in Brazil. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 42: 139-144.

Marina N, Chang KW, Malogolowkin M, London WB, Frazier AL, Womer RB, Rescorla F, Billmire DF, Davis MM, Perlman EJ, Giller R, Lauer SJ, Olson TA. Amifostine does not protect against the ototoxicity of high-dose cisplatin combined with etoposide and bleomycin in pediatric germ-cell tumors. *Cancer*. 2005; 104(4): 841-847.

McHaney VA, Thibadoux G, Hayes FA, Green AA. Hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *The Journal of Pediatrics*. 1983; 102(2): 314-317.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2006: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2005

Mirra AP, Latorre MRDO, Veneziano DB. Incidência, mortalidade e sobrevida do câncer da infância no município de São Paulo. Registro de Câncer de São Paulo, 2004. p.1-3.

Ninane J, Perilongo G, Stalens JP, Guglielmi M, Otte JB, Mancini A. Effectiveness and toxicity of cisplatin and doxorubicin (PLADO) in childhood hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: a SIOP pilot study. *Medical and Pediatric Oncology*. 1991; 19: 199-203.

Northern JL, Downs MP. Audição em crianças. São Paulo: Manole, 1989.

Oliveira JAA, Canedo DM, Rossato M. Otoproteção das células ciliadas auditivas contra a ototoxicidade da amicacina. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2002; 68(1): 7-13.

Oliveira JAA. Ototoxicidade. In: Costa SS, Cruz OLM, Oliveira JAA, organizadores. *Otorrinolaringologia*. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 1994. p. 215-221.

Parsons SK, Neault MW, Lehmann LE, Brennan LL, Eickhoff CE, Kretschmar CS, Diller LR. Severe ototoxicity following carboplatin-containing conditioning regimen for autologous marrow transplantation for neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant*. 1998; 22(7): 669-674.

Pasic TR, Dobie RA. Cis-platinum ototoxicity in children. *Laryngoscope*. 1991; 101: 985-991.

Paulino AC, Simon JH, Zhen W, Wen BC. Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2000; 48(5):1489-1495.

Pedalini MEB, Toniosso S, Goffi MVS. O papel do audiolgista no tratamento do paciente com cncer. In: Barros APB, Arakawa L, Tonini MD, Carvalho VA, organizadoras. *Fonoaudiologia em Cancerologia*. So Paulo: Fundao Oncocentro de So Paulo; 2000. p.105-109.

Petrilli AS, Oliveira DT, Ginani VC, Kechichian R, Dishtchekenian A, Roque Filho WM, Tanaka C, Dias CG, Latorre MRDO, Brunetto AL, Cardoso H, Almeida MT, Camargo B. Use of amifostine in the therapy of osteosarcoma in children and adolescents. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2002; 24(3): 188-191.

Rabinovich K. Avaliao da audiao na crianca. In: Lopes Filho OC, organizador. *Tratado de Fonoaudiologia*. So Paulo: Roca, 1997.p.265-283.

Reddel R, Kefford RF, Grant JM, Coates AS, Fox RM, Tattersall MHN. Ototoxicity in patients receiving cisplatin: importance of dose and method of drug administration. *Cancer Treat Rep*. 1982; 66: 19-23.

Redondo MC, Lopes Filho O. Testes bsicos de avaliao auditiva. In: Lopes Filho OC, organizador. *Tratado de Fonoaudiologia*. So Paulo: Roca, 1997.p.83-108.

Rodriguez-Galindo C, Wofford M, Castleberry RP, Swanson GP, London WB, Fontanesi J, Pappo AS, Douglass. Preradiation Chemotherapy with

methotrexate, cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin for pediatric nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2005; 103(4): 850-857.

Ruiz L, Gilden J, Jaffe N, Robertson R, Wang YM. Auditory function in pediatric osteosarcoma patients treated with multiple doses of cis-diamminedichloroplatinum (II). *Cancer Research*. 1989; 49: 742-744.

Russo ICP, Santos TMM. Caracterização audiológica das principais patologias do ouvido. In: Russo ICP, Santos TMM. *A Prática da Audiologia Clínica*. São Paulo: Cortez; 1993. p.213-253.

Rybak LP, Whitworth CA. Ototoxicity: therapeutic opportunities. *Drug Discovery Today*. 2005; 10 (19): 1313-1321.

Schell MJ, McHaney VA, Green AA, Kun LE, Hayes FA, Horowitz M, Meyer WH. Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation. *Journal of Clinical Oncology*. 1989; 7 (6): 754-760.

Schweitzer VG. Ototoxicity of chemotherapeutic agents. *Otolaryngol Clin North Am*. 1993; 26 (5): 759-789.

Skinner R, Pearson ADJ, Amineddine HA, Mathias DB, Craft AW. Ototoxicity of cisplatin in children and adolescents. *Br Journal Cancer*. 1990; 61: 927-931.

Skowronska-Gardas A, Pedziwiatr K, Chojnacka M. Evaluation of quality of life in long-term survivors of paediatric brain stem tumors, treated with radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2004; 70: 269-273.

Smits C, Swen SJ, Goverts ST, Moll AC, Imhof SM, Schouten-van Meeteren AYN. Assessment of hearing in very young children receiving carboplatin for retinoblastoma. *European Journal of Cancer*. 2006; 42:492-500.

Stavroulaki P, Apostolopoulos N, Segas J, Tsakanikos M, Adamopoulos G. Evoked otoacoustic emissions: na approach for monitoring cisplatin induced ototoxicity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001; 59: 47-57.

Thibadoux GM, Pereira WV, Hodges JM, Aur RJA. Effects of cranial radiation on hearing in children with acute lymphocytic leukemia. *The Journal of Pediatrics*. 1980; 96(3): 403-406.

Walker DA, Pillow J, Waters KD, Keir E. Enhanced cis-platinum ototoxicity in children with brain tumours who have received simultaneous or prior cranial irradiation. *Medical and Pediatric Oncology*. 1989; 17: 48-52.

Weatherly RA, Owens JJ, Catlin FI, Mahoney DH. Cis-platinum ototoxicity in children. *Laryngoscope*. 1991; 101: 917-924.

ANEXO 1

Formulário de Informações do Paciente

CARACTERÍSTICAS DA FAMÍLIA**1. Escolaridade**

analfabeto (1) sabe ler e escrever (2)

1- 4 ensino fundamental (3) 5-8 ensino fundamental (4)

pai

1-3 ensino médio (5) universitário (6) ignorado (9)

mãe

2. Profissão

Pai:.....

Mãe :.....

3. Etilismo

Pai não (0) sim (1) ignorado (9)

Mãe não (0) sim (1) ignorado (9)

4. Tabagismo

Pai não (0) sim (1) ignorado (9)

Mãe não (0) sim (1) ignorado (9)

Na gravidez não (0) sim (1) ignorado (9)

5. Renda Familiar (R\$):.....

Número de filhos:.....

Número de pessoas que vivem com esta renda:.....

TRATAMENTO**Quimioterapia**

Esquema	Data de início	Data de término	Dose	Nº ciclos

Radioterapia

Data de início	Data de término	Local (campo)	Dose	Nº ciclos

Hemodiálise: não(0) sim(1) ign.(9)**Transplante:** não(0) sim(1) ign.(9) Data:...../...../..... Tipo de transplante:.....**STATUS ATUAL**

Data do status:/...../.....

Vivo sem tratamento com remissão espontânea (1)

Vivo sem tratamento pós QT ou transplante (2)

Vivo em tratamento com QT (3)

Óbito (4)

Transferido (5)

ANEXO 2

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

ANEXO 2
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
PESQUISA: AVALIAÇÃO DAS SEQUELAS AUDITIVAS EM CRIANÇAS COM
CÂNCER

Investigadores:

Profª Drª Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre

Fonoaudióloga Aline Medeiros da Silva

Drª Lílian Maria Cristofani

Dr Vicente Odone Filho

Convidamos você, que é o pai, mãe ou cuidador de uma das crianças que faz o acompanhamento ou tratamento no "Instituto de Tratamento do Câncer Infantil - ITACI", para participar dessa pesquisa. Esse estudo visa conhecer as condições da audição de sua criança após o tratamento contra o câncer. Para tanto será realizada uma avaliação audiológica.

Este é um exame não invasivo, realizado em uma cabine acústica para evitar que o ruído externo atrapalhe. Serão apresentados sons mais intensos e sons mais fracos para verificar o quanto a sua criança ouve.

A sua participação é totalmente voluntária e a qualquer momento você pode deixar de participar, se assim quiser. A eventual recusa não prejudicará o acompanhamento ou tratamento de saúde de sua criança no Instituto de Tratamento do Câncer Infantil e os pesquisadores se comprometem a manter sigilo das informações aqui prestadas.

Esse estudo não inclui a administração de remédios e não influencia no acompanhamento ou tratamento da criança. Serão coletados, no prontuário de sua criança, os dados referentes ao estado de saúde bem como o seu quadro de sintomas e a utilização do serviço de saúde desde o início de sua matrícula neste serviço.

Um potencial benefício desse estudo é que ele permitirá, eventualmente, que os profissionais de saúde identifiquem problemas auditivos que podem não ter sido notados por você, e dessa forma orientá-lo sobre como proceder para melhorar a qualidade de vida desta criança.

Em caso de dúvidas ou perguntas referentes a sua participação no estudo, você poderá entrar em contato com a Srª Aline Medeiros da Silva, no telefone: (0XX11 9899-3773) ou com a Prof Drª Lílian Maria Cristofani (0XX11 3897-3811).

CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de 200 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Aline Medeiros da Silva – pesquisadora

ANEXO 3

Avaliação Audiológica

ANEXO 4

Termo de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade
de Saúde Pública

Universidade de São Paulo

Faculdade de Saúde Pública

COMITÊ DE ÉTICA – COEP

Av. Dr. Arnaldo, 715 – CEP 01246-904 – São Paulo – Brasil

Telefones: (55-11) 3066- 7779 – fone/fax (55-11) 3064 -7314 – e-mail: mdgracas@usp.br

Of.COEP/189/04

10 de dezembro de 2004

Pelo presente, informo que o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo-COEP, **analisou e aprovou**, em sua 09ª/04, Sessão Ordinária realizada em 09.12.04, de acordo com os requisitos da Resolução CNS/196/96, o Protocolo de Pesquisa n.º 1186, intitulado: “AVALIAÇÃO DAS SEQUÊLAS AUDITIVAS EM CRIANÇAS COM CÂNCER”, apresentado pela pesquisadora Aline Medeiros da Silva.

Atenciosamente,

Eunice Aparecida Bianchi Galati

Professora Doutora

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa da FSP-COEP

ANEXO 5

Termo de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade
de Medicina

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 12.04.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **104/06**, intitulado: "**Avaliação das seqüelas auditivas em crianças com câncer**" apresentado pelo Departamento de PEDIATRIA, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c").

Pesquisador(a) Responsável: **Dra. Lilian Maria Cristofani**

Pesquisador(a) Executante: **Sra. Aline Medeiros da Silva**

CAPPesq, 12 de Abril de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa