

JÉSSICA SALES VOSGRAU

**Estudo longitudinal da via auditiva periférica e central em
indivíduos com leucemia linfóide aguda**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Ciências da Reabilitação

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Carla Gentile
Matas

São Paulo

2022

JÉSSICA SALES VOSGRAU

**Estudo longitudinal da via auditiva periférica e central em
indivíduos com leucemia linfóide aguda**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Ciências da Reabilitação

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Carla Gentile
Matas

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Vosgrau, Jéssica Sales
Estudo longitudinal da via auditiva periférica e
central em indivíduos com leucemia linfóide aguda /
Jéssica Sales Vosgrau. -- São Paulo, 2022.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências da Reabilitação.
Orientadora: Carla Gentile Matas.

Descritores: 1.Audição 2.Eletrofisiologia
3.Leucemia-linfoma linfoblástico de células
precuroras 4.Tratamento farmacológico 5.Metotrexato
6.Criança 7.Testes auditivos

USP/FM/DBD-408/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

*A **Deus**, que me ajudou em cada etapa desse trabalho e não me deixou fraquejar, que ouviu minhas orações, e meu deu forças para concluir essa etapa tão importante da minha vida.*

*Aos meus pais, **Claudia & Edson**, e ao meu irmão, **Guilherme**, meus maiores apoiadores e incentivadores, desde a época da graduação, até aqui. Sem eles, chegar até aqui não teria sido possível. Obrigada por facilitarem minha caminhada, por me acolherem todas as vezes que eu precisei, por não medirem esforços por mim.*

AGRADECIMENTOS

*À minha orientadora **Profª Drª Carla Gentile Matas** por todo apoio e incentivo, por compartilhar tanto conhecimento conosco, por me acolher todas as vezes que precisei, por ter sido por muitas vezes uma “mãezona” sempre com palavras de sabedoria, que acalmam o coração. Gratidão eterna.*

*Ao **Drº Vicente Odone Filho** e a **equipe de profissionais** do Instituto do Tratamento do Câncer Infantil que foram essenciais para que esse trabalho fosse executado.*

*À **Drª Ivone Ferreira Neves-Lobo** que sempre compartilhou tanto conhecimento, que sempre teve palavras de conforto, que me fez ver na audiologia um mundo de amor, uma área da fonoaudiologia que merece muita entrega e dedicação, que honra.*

*À **Drª Fernanda Cristina Leite Magliaro** que me ensinou muito do que sei hoje, por ter tido tanta maestria ao falar e ensinar sobre potenciais evocados auditivos, foram tantos ensinamentos e conhecimentos compartilhados que com certeza, fizeram o diferencial na minha carreira profissional, e distância alguma irá diminuir tudo o que você me passou e ensinou.*

*À **Drª Liliane Aparecida Fagundes Silva**, por todos os momentos compartilhados no laboratório, por todo o conhecimento que ela sempre me passou, por sempre estar ali quando eu precisava de alguma ajuda, seja para analisar um exame, ou escrever algo, ou pesquisar algo, obrigada Lili.*

*Aos meus avós, **Wilma & Sales**, por todas as orações, por todo amor dedicado a mim, por tanta ajuda ao longo dos anos que se passaram, não tem como chegar até aqui e não agradecer vocês por absolutamente tudo que fizeram por mim. Ter avos, é ter uma riqueza infinita.*

*Ao meu namorado, **Marcel Rosa**, por ter visto de perto todas as minhas angústias, principalmente na reta final do trabalho, e lá estava ele, sempre disposto a me ajudar, me acolher com muito amor, e acalmar, segurando a minha mão e me dando a certeza de que ele está ao meu lado, em todos os momentos.*

*Às minhas amigas, **Nayara Pereira & Flávia Chimelo**, por terem sido as melhores amigas que eu poderia ter ao longo de todos esses anos, com vocês o caminho ficou mais leve, as angústias foram compartilhadas, o choro se tornou riso, os momentos de tensão foram acolhidos. Gratidão por encontrar vocês nesse caminho, e por ter vocês na minha vida.*

*À minha amiga **Larissa Mayumi**, que se fez presente nos momentos em que eu mais precisei nessa reta final, que acolheu minhas incertezas e dúvidas sempre com palavras de conforto, que mostrou estar ao lado para ajudar no que fosse preciso, obrigada por tanto.*

*À **Dr^a Daniela Gil, Dr^a Alessandra Samelli e a Dr^a Ivone Ferreira Neves-Lobo** por terem aceitado participar da banca de qualificação, e por todas as orientações dadas para que essa dissertação fosse conduzida da melhor forma possível.*

*Ao **Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional** pela oportunidade e auxílio em todas as fases desse processo.*

*E por fim, à **todas as famílias e participantes** que aceitaram colaborar com esse estudo, para que assim, pudéssemos contribuir com o universo científico.*

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	
LISTA DE QUADROS	
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	
LISTA DE SÍMBOLOS	
RESUMO.....	16
ABSTRACT	18
1. INTRODUÇÃO	21
2. OBJETIVOS	26
2.1. Objetivo geral	26
2.2. Objetivos específicos	26
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	28
3.1. Leucemia Linfóide Aguda.....	28
3.2. Potenciais evocados auditivos de curta e longa latência	32
3.3. Ototóxicos e Neurotóxicos	37
3.4. Achados audiológicos e eletrofisiológicos da audição em pacientes submetidos à quimioterapia.....	42
4. MÉTODOS	48
4.1. Casuística e critérios de inclusão e exclusão.....	48
4.2. Materiais.....	49
4.3. Procedimentos e critérios de avaliação dos resultados.....	50
4.3.1. Análise de Prontuários.....	50
4.3.2. Informações sobre a pesquisa para os responsáveis e Anamnese	50
4.3.3. Avaliação Audiológica Básica	51
4.3.4. Audiometria de Altas Frequências	52
4.3.5. Avaliação Eletrofisiológica da Audição	52
4.3.6. Análise dos dados	56
5. RESULTADOS.....	60
5.1. Caracterização da amostra da pesquisa	60
5.2. Audiometria Tonal Liminar e Logaudiometria	60
5.3. Medidas de Imatância Acústica.....	62
5.4. Audiometria de Altas Frequências	63

5.5. Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico	64
5.6. Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência	70
5.7. Comparação dos resultados obtidos na primeira e segunda avaliações	76
6. DISCUSSÃO	80
6.1. Caracterização da amostra	80
6.2. Audiometria tonal limiar e vocal	80
6.3. Medidas de imitância acústica	81
6.4. Audiometria de Altas Frequências	82
6.5. Potencial evocado auditivo de tronco encefálico.....	83
6.6. Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência	88
6.7. Comentários finais.....	94
7. CONCLUSÃO	97
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100
ANEXOS	112

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Caracterização da amostra (indivíduos com LLA submetidos à quimioterapia) quanto ao gênero, faixa etária e resultado do exame de líquido (pesquisa de células neoplásicas).....	60
Tabela 2- Análise qualitativa e comparativa dos resultados da audiometria tonal e logaudiometria em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA (N=6), na primeira e segunda avaliações.....	61
Tabela 3- Análise qualitativa e comparativa dos resultados da audiometria tonal e logaudiometria em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA (N=6), na primeira e segunda avaliações.....	61
Tabela 4- Análise qualitativa e comparativa dos resultados da timpanometria em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA (N=11), na primeira e segunda avaliações	62
Tabela 5- Tipos de alterações encontradas na timpanometria em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA, por orelha, na segunda avaliação.....	62
Tabela 6- Análise qualitativa e comparativa dos resultados da timpanometria em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA (N=6), na primeira e segunda avaliações	62
Tabela 7- Análise qualitativa e comparativa dos resultados da pesquisa do reflexo acústico em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA (N=11), na primeira e segunda avaliações.....	63
Tabela 8- Análise qualitativa e comparativa dos resultados da pesquisa do reflexo acústico em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA (N=6), na primeira e segunda avaliações.....	63
Tabela 9- Análise qualitativa e comparativa dos resultados da audiometria de altas frequências em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA (N=6), na primeira e segunda avaliações.....	63
Tabela 10- Análise qualitativa e comparativa dos resultados da pesquisa do limiar eletrofisiológico por meio do PEATE em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA (N=5), na primeira e segunda avaliações	64
Tabela 11- Análise qualitativa dos resultados do PEATE (normal ou alterado) em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA (N = 11) na primeira avaliação	65
Tabela 12- Análise qualitativa dos resultados do PEATE (normal ou alterado) em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA (N = 11) na segunda avaliação.....	65

Tabela 13- Distribuição da ocorrência de resultados normais e alterados e tipos de alterações encontradas no PEATE, em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA, na primeira avaliação	66
Tabela 14- Distribuição da ocorrência de resultados normais e alterados e tipos de alterações encontradas no PEATE, em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA, na segunda avaliação	66
Tabela 15- Análise comparativa dos resultados do PEATE (normal ou alterado) em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA, entre a primeira e segunda avaliações	66
Tabela 16- Análise qualitativa dos resultados do PEATE (normal ou alterado) em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA (N = 6) na primeira avaliação	67
Tabela 17- Análise qualitativa dos resultados do PEATE (normal ou alterado) em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA (N = 6) na segunda avaliação.....	67
Tabela 18- Distribuição da ocorrência de resultados normais e alterados e tipos de alterações encontradas no PEATE, em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA, na primeira avaliação	68
Tabela 19- Distribuição da ocorrência de resultados normais e alterados e tipos de alterações encontradas no PEATE, em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA, na segunda avaliação	68
Tabela 20- Análise comparativa dos resultados do PEATE (normal ou alterado) em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA, entre a primeira e segunda avaliações	68
Tabela 21- Análise descritiva dos valores de latência absoluta (em ms) das ondas I, III, V e dos interpicos (em ms) I-III, III-V, I-V do PEATE, para as orelhas direita e esquerda, em indivíduos com LLA (N=17), na primeira avaliação	69
Tabela 22- Análise descritiva dos valores de latência absoluta (em ms) das ondas I, III, V e dos interpicos (em ms) I-III, III-V, I-V do PEATE, para as orelhas direita e esquerda, em indivíduos com LLA (N=17), na segunda avaliação	70
Tabela 23- Análise qualitativa dos resultados do componente P1 do PEALL (normal ou alterado) em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA (N = 11) na primeira avaliação	71
Tabela 24- Análise qualitativa dos resultados do componente P1 do PEALL (normal ou alterado) em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA (N = 10) na segunda avaliação	71
Tabela 25- Análise comparativa dos resultados do PEALL (normal ou alterado) em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA, entre a primeira e segunda avaliações	71

Tabela 26- Distribuição da ocorrência dos tipos de alterações encontradas no componente P1 do PEALL, em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA, na primeira avaliação	71
Tabela 27- Distribuição da ocorrência dos tipos de alterações encontradas no componente P1 do PEALL, em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA, na segunda avaliação	72
Tabela 28- Análise qualitativa dos resultados dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 do PEALL (normal ou alterado) em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA (N = 5) na primeira avaliação	72
Tabela 29- Análise qualitativa dos resultados dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 do PEALL (normal ou alterado) em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA (N = 5) na segunda avaliação	73
Tabela 30- Análise comparativa dos resultados do PEALL (normal ou alterado) em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA, entre a primeira e segunda avaliações	73
Tabela 31- Distribuição da ocorrência dos tipos de alterações encontradas nos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 do PEALL, em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA, na primeira avaliação	74
Tabela 32- Distribuição da ocorrência dos tipos de alterações encontradas nos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 do PEALL, em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA, na segunda avaliação	74
Tabela 33- Análise descritiva dos valores de latência (em ms) do componente P1 do PEALL, para as orelhas direita e esquerda, em indivíduos de 3 a 6 anos de idade com LLA (N=11), na primeira avaliação	75
Tabela 34- Análise descritiva dos valores de latência (em ms) do componente P1 do PEALL, para as orelhas direita e esquerda, em indivíduos de 3 a 6 anos de idade com LLA (N=11), na segunda avaliação.....	75
Tabela 35- Análise descritiva dos valores de latência (em ms) dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 do PEALL, para as orelhas direita e esquerda, em indivíduos de 7 a 16 anos de idade com LLA (N=5), na primeira avaliação	75
Tabela 36- Análise descritiva dos valores de latência (em ms) dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 do PEALL, para as orelhas direita e esquerda, em indivíduos de 7 a 16 anos de idade com LLA (N=5), na segunda avaliação	76

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Padrão de normalidade dos valores de latências absolutas e interpicos do PEATE (em ms- milissegundos)	53
Quadro 2- Padrão de normalidade das latências dos componentes P1, N1, P2, N2 e P300 proposto por Mc Pherson (1996) de acordo com a faixa etária.....	55
Quadro 3- Resumo dos resultados encontrados na primeira e segunda avaliações de indivíduos de 3 a 6 anos de idade com LLA.....	77
Quadro 4- Resumo dos resultados encontrados na primeira e segunda avaliações de indivíduos de 7 a 16 anos de idade com LLA.....	78

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAF	Audiometria de Altas Frequências
AASI	Aparelho de Amplificação Sonora individual
ATL	Audiometria Tonal Limiar
COM	Comprometimento de Orelha Média
IPRF	Índice Percentual de Reconhecimento de Fala
LLA	Leucemia Linfoide Aguda
LRF	Limiar de Reconhecimento de Fala
MAE	Meato Acústico Externo
MTX	<i>Metotrexato</i>
OD	Orelha Direita
OE	Orelha Esquerda
OMS	Organização Mundial da Saúde
PEATE	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
PEALL	Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência
SNAC	Sistema Nervoso Auditivo Central
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEA	Transtorno do Espectro Autista
TEA	Tronco Encefálico Alto
TEB	Tronco Encefálico Baixo

LISTA DE SÍMBOLOS

cm	centímetro
daPa	decaPascal
dB	decibel
dB NA	decibel Nível de Audição
dBnNA	decibel Nível de Audição Normalizado
Hz	Hertz
kHz	kilo Hertz
ml	mililitros
ms	milissegundos
μ V	microvolts

RESUMO

Vosgrau JS. *Estudo longitudinal da via auditiva periférica e central em indivíduos com leucemia linfóide aguda* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

INTRODUÇÃO: A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma neoplasia maligna e o tipo mais comum de câncer infantil. Dentre os medicamentos utilizados, alguns são considerados ototóxicos e/ou neurotóxicos, que podem provocar alterações auditivas, do órgão vestibular da orelha interna e comprometer a via auditiva até o sistema nervoso central. **OBJETIVO:** Caracterizar a via auditiva periférica e central em indivíduos com LLA e comparar os resultados das avaliações antes e durante o tratamento quimioterápico. **MÉTODO:** Participaram do estudo 17 sujeitos com LLA, em tratamento no Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (ITACI), sete do gênero masculino e 10 do gênero feminino, divididos em duas faixas etárias, 3 a 6 anos e 7 a 16 anos. Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foram submetidos à: avaliação audiológica periférica por meio da Audiometria Tonal Liminar (ATL), Logaudiometria, Medidas de Imitância Acústica (MIA) e Audiometria de Altas Frequências (AAF); avaliação audiológica central por meio do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) e do Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência (PEALL). **RESULTADOS:** Na ATL nenhum dos participantes apresentaram resultados alterados. Com relação à timpanometria, na faixa etária de 3 a 6 anos 18,18% tiveram resultados alterados na segunda avaliação, sendo que o tipo C foi o mais frequente (100% à direita e à esquerda). Na pesquisa dos reflexos acústicos, um indivíduo de cada faixa etária apresentou reflexo acústico ipsilateral ausente. Na AAF, um indivíduo (16,67%) obteve resultado alterado. Em relação ao PEATE, na faixa etária de 3 a 6 anos, observou-se alteração em 45,45% dos indivíduos na primeira avaliação, e 63,64% dos indivíduos na segunda avaliação. Para a faixa etária de 7 a 16 anos, observou-se alteração em 33,33% dos indivíduos na primeira avaliação, e 16,67% dos indivíduos na segunda avaliação. Quanto ao PEALL, o grupo mais acometido foi a faixa etária de 3 a 6 anos, com aumento de latência

do componente P1 em 45,45% dos indivíduos na primeira avaliação, e 70% dos indivíduos na segunda avaliação. **CONCLUSÃO:** Neste estudo, na avaliação audiológica comportamental não foi identificada perda auditiva em indivíduos com LLA. No PEATE, a faixa etária mais acometida por alterações foi a de indivíduos de 3 a 6 anos, com maior comprometimento da via auditiva em tronco encefálico baixo, tanto na primeira quanto na segunda avaliação. No PEALL, o componente P1 foi o que mais apresentou comprometimento para a faixa etária de 3 a 6 anos, e os componentes P2 e N2 foram os que mais apresentaram comprometimento para a faixa etária de 7 a 16 anos, principalmente na segunda avaliação.

DESCRITORES: Audição; Eletrofisiologia Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras; Tratamento Farmacológico; Metotrexato; Criança; Testes auditivos.

ABSTRACT

Vosgrau JS. *Longitudinal study of the peripheral and central auditory pathway in individuals with acute lymphoid leukemia* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

INTRODUCTION: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is a malignant neoplasm and the most common type of childhood cancer. Among the drugs used, some are considered ototoxic and/or neurotoxic, which can cause hearing alterations in the vestibular organ of the inner ear and compromise the auditory pathway to the central nervous system. **OBJECTIVE:** To characterize the peripheral and central auditory pathways in individuals with acute lymphocytic leukemia and compare the results of assessments before and during chemotherapy treatment. **METHODS:** 17 individuals participated in this research, seven male and 10 female, divided into two age groups, 3 to 6 years and 7 to 16 years. After signing the Free and Informed Consent Term (ICF), they were submitted to: Pure-Tone Audiometry (PTA) and speech audiometry, and Acoustic immittance measurements (AIM) and High Frequency Audiometry (HFA); central audiological assessment using Brainstem Auditory Evoked Potential (BAEP) and Long Latency Auditory Evoked Potential (LLAEP). **RESULTS:** In PTA none of the participants presented altered results. Regarding tympanometry, in the age group from 3 to 6 years, 18.18% had altered results in the second evaluation, with type C being the most frequent (100% on the right and on the left). In the study of acoustic reflexes, one individual of each age group had an absent ipsilateral acoustic reflex. In the AAF, one individual (16.67%) had an altered result. In relation to BAEP, in the age group of 3 to 6 years, alteration was observed in 45.45% of the individuals in the first evaluation, and 63.64% of the individuals in the second evaluation. For the age group from 7 to 16 years, alteration was observed in 33.33% of the individuals in the first evaluation, and 16.67% of the individuals in the second evaluation. As for LLAEP, the most affected group was the age group from 3 to 6 years, with an increase in the latency of the P1 component in 45.45% of the individuals in the first evaluation, and 70% of the individuals in the second

evaluation. **CONCLUSION:** In this study, in the behavioral audiological assessment, hearing loss was not identified in individuals with ALL. In BAEP, the age group most affected by alterations was individuals aged between 3 and 6 years, with greater impairment of the auditory pathway in the lower brainstem, both in the first and in the second evaluation. In LLAEP, the P1 component was the one that showed the most impairment for the 3 to 6-year-old age group, and the P2 and N2 components were the ones that showed the most impairment for the 7-16 age group, especially in the second evaluation.

DESCRIPTORS: Hearing; Electrophysiology Leukemia-Lymphoblastic Precursor Cell Lymphoma; Pharmacological Treatment; Methotrexate; Child; Hearing tests.

Introdução

1. INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma neoplasia maligna e o tipo mais comum de câncer infantil (Navarrete-Meneses e Perez-Vera, 2017), com aproximadamente 6.000 crianças diagnosticadas anualmente nos Estados Unidos (Inaba e Puci, 2021), e um total de 75.000 novos casos diagnosticados no mundo, com maior incidência entre crianças de dois a cinco anos, e mais comum em crianças brancas, e do gênero masculino (Pedrosa e Lins, 2002; INCA, 2008; Cazé et al., 2010; Nehmy et al., 2011, Inaba e Puci, 2021).

A LLA origina-se pelo acúmulo de células imaturas anormais linfóides da medula óssea, podendo permear todo o corpo e o sistema nervoso central (Rabin et al., 2016), o que impede a proliferação de células normais. Tais células prejudicam a produção normal de hemácias, leucócitos e plaquetas. A diminuição na produção das hemácias favorece a anemia, dos leucócitos favorece o aparecimento de infecções, e das plaquetas favorece a ocorrência de sangramentos (Hamerschlak, 2008; Cazé et al., 2010; Nehmy et al., 2011).

Existem alguns fatores de risco para o desenvolvimento da LLA, divididos basicamente em dois grandes grupos: suscetibilidade genética e fatores ambientais. Dentre os fatores da suscetibilidade genética podemos citar síndromes congênitas (síndrome de Down, anemia Fanconi, ataxia telangiectasia, síndrome de Bloom, síndrome de ruptura de Nijmegen), variantes genéticas herdadas, translocação entre cromossomos e polimorfismos. Em relação aos fatores ambientais, exposição a inseticidas, radiação ionizante e infecções na infância (Malard e Mohty, 2020).

Alguns estudos também falam da exposição a fármacos, fatores imunológicos, fatores congênitos associados e predisposição a doenças hematológicas (Stiller et al., 1994; Schumacher et al., 2002; Carneiro et al., 2007; Board, 2019).

O tratamento da LLA inclui indução, consolidação, intensificação e manutenção de longo prazo (Malard e Mohty, 2020).

Dentre os medicamentos utilizados ao longo do tratamento, de maneira geral incluem prednisona, vincristina, L-asparaginase, daunorrubicina, MADIT, ciclofosfamida, citarabina, Mercaptopurina, metotrexato, dexametasona, doxorubicina e tioguanina (Pedrosa e Lins, 2002; Hamerschlak, 2008; Cazé et al., 2010; Inaba e Pui, 2021).

Alguns desses medicamentos são ototóxicos, ou seja, possuem substâncias tóxicas que podem provocar alterações auditivas, e levar a lesões progressivas e destruição das células sensoriais da cóclea (Lacerda, 1976; Jacob et al., 2006; Liberman et al., 2012; Paken et al., 2017; Chaibakhsh et al., 2018).

Ademais, a literatura já aponta alguns desses medicamentos como neurotóxicos, que se refere à danos causados ao sistema nervoso central e/ou ao sistema nervoso periférico, e dentre eles estão vincristina, cisplatina, oxaliplatina, citarabina, ifosfamida, metotrexato, docetaxel, altretamina, procarbazona, fludarabina, cladribina e pentostatina (Cazé et al. 2010; Paken et al., 2017).

A pesquisa dos Potenciais Evocados Auditivos (PEA) permite avaliar todo o sistema auditivo, desde sua porção periférica, até a sua porção central (Duarte et al., 2009). O PEA é um método objetivo utilizado para avaliar a

atividade neuroelétrica das vias auditivas centrais, em resposta a um estímulo ou evento acústico. Podem ser analisados de acordo com o período de latência das respostas, sendo assim classificados como potenciais de curta, média e longa latências (Matas et al., 2010).

No que diz respeito ao Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE), é um potencial de curta latência, no qual as respostas surgem nos primeiros 10 ms após apresentação do estímulo sonoro (Ruth e Lambert, 1991). É um método simples, objetivo, não invasivo, que avalia a atividade elétrica do nervo auditivo até tronco encefálico alto (Picton, 2010).

O Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência (PEALL) é assim denominado pois gera uma série de ondas que surgem após 50ms após a apresentação do estímulo acústico. É gerado por conexões aferentes e eferentes entre tálamo e córtex pré-frontal. Tais conexões são responsáveis pela detecção, percepção, discriminação, reconhecimento e classificação de um estímulo auditivo (McPherson, 1996; Picton, 2010).

Para fins clínicos, são analisadas as latências absolutas das ondas (medidas em milissegundos - ms) e suas amplitudes (medidas em microvolts - μ V), sendo que o limiar auditivo pode ser estimado, principalmente em casos de distúrbios cognitivos, neurológicos, comportamentais e neuropsiquiátricos (McPherson, 1996; Picton, 2010).

Além disso, tem-se também como aplicação clínica dos PEA a monitorização auditiva periférica e central, que é de fundamental importância pois permite a detecção precoce de alterações auditivas induzidas por medicamentos ototóxicos e/ou neurotóxicos, além da identificação da progressão da lesão e possível intervenção precoce, a fim de encaminhar os

pacientes acometidos para colocação de aparelho de amplificação sonora individual (AASI) (Jacob et al., 2006; Costa e Buss, 2009; Schultz et al., 2009).

Outro fator importante é com relação à privação sensorial auditiva na fase do desenvolvimento da linguagem oral, podendo provocar um atraso de fala, e interferir em questões escolares, psicossociais e emocionais. Sendo assim, os pacientes poderão também ser encaminhados para uma avaliação e conduta fonoaudiológicas, visando o tratamento clínico terapêutico se necessário (Jacob et al., 2006).

A relevância desta pesquisa justifica-se e diferencia-se de outros estudos por avaliar, em um mesmo indivíduo, a função auditiva periférica e central de pacientes com LLA submetidos a tratamentos quimioterápicos, e comparar os resultados das avaliações audiológicas antes e durante, e/ou após o término do tratamento. Assim, pretende-se investigar a existência de alterações nas vias auditivas periféricas e centrais que possam estar relacionadas ao tratamento medicamentoso da LLA, bem como acompanhar o processo de maturação do SNAC nesta população.

A hipótese do presente estudo é que os indivíduos com LLA submetidos à quimioterapia apresentem comprometimento auditivo periférico e central.

Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Caracterizar a via auditiva periférica e central em indivíduos com LLA e comparar os resultados das avaliações antes e durante o tratamento quimioterápico.

2.2. Objetivos específicos

- Analisar os resultados da Audiometria Tonal e Logaudiometria em indivíduos com LLA;
- Analisar os resultados das Medidas de Imatância Acústica (Timpanometria e Pesquisa dos Reflexos Acústicos) em indivíduos com LLA;
- Analisar os resultados do PEATE em indivíduos com LLA;
- Analisar os resultados do PEALL em indivíduos com LLA;
- Comparar os resultados do PEATE antes e durante o tratamento quimioterápico em indivíduos com LLA;
- Comparar os resultados do PEALL antes e durante o tratamento quimioterápico em indivíduos com LLA.

Revisão de Literatura

3. REVISÃO DE LITERATURA

A presente revisão foi dividida por temas relacionados ao estudo, e o capítulo organizado de acordo com o encadeamento de ideias.

Para tanto, a revisão foi dividida em quatro tópicos intitulados: Leucemia Linfóide Aguda; Potenciais evocados auditivos de curta e longa latências; Ototóxicos e Neurotóxicos; Achados audiológicos e eletrofisiológicos da audição em pacientes submetidos à quimioterapia.

3.1. Leucemia Linfóide Aguda

A LLA é o tipo de câncer infantil mais comum, com pico de incidência de dois a cinco anos, desenvolvendo-se mais frequentemente em meninos do que em meninas (homem: 55% e mulher: 45%), e caracteriza-se pela proliferação desordenada de glóbulos brancos (linfóides), o que impede a produção das plaquetas e glóbulos vermelhos (Farias e Castro, 2004; Ikeuti et al., 2006; INCA, 2014 e 2018).

Existem alguns fatores de risco para o desenvolvimento da LLA, divididos basicamente em dois grandes grupos: suscetibilidade genética e fatores ambientais. Dentre os fatores da suscetibilidade genética podemos citar síndromes congênitas (síndrome de Down, anemia Fanconi, ataxia telangiectasia, síndrome de Bloom, síndrome de ruptura de Nijmegen), variantes genéticas herdadas, mutações e translocação cromossômicas, polimorfismos. Em relação aos fatores ambientais, exposição a inseticidas, radiação ionizante e infecções na infância (Malard e Mohty, 2020).

Alguns estudos também falam da exposição a fármacos, fatores imunológicos, fatores congênitos associados e predisposição a doenças hematológicas (Stiller et al., 1994; Schumacher et al., 2002; Carneiro et al., 2007; Board, 2019).

Para que se tenha o diagnóstico da doença, este é baseado nas diretrizes de classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2016 que integram a caracterização da morfologia celular, imunofenótipos, genética e citogenética (Arber et al., 2016). É realizado o hemograma para avaliar o índice de leucometria no sangue, e a imunofenotipagem que fará a análise da amostra da medula óssea através do mielograma, sendo que a identificação morfológica de linfoblastos por microscopia pode avaliar a infiltração de sangue periférico e medula óssea, sendo o padrão ouro para avaliação, classificação e detecção de características que são importantes para diagnosticar a LLA (Béné, 2011; Malard e Mohty, 2020). Segundo a OMS deverá ser constatado um número maior ou equivalente a 20% de células imaturas (Falcão, 2002; Oliveira e Neto, 2004).

Para análise cromossômica, a citogenética convencional deve ser feita em todos os pacientes, a fim de detectar anormalidades genômicas selecionadas. Além disso, avanços recentes tornaram possível o sequenciamento completo do genoma, e as técnicas de diagnóstico poderão ser substituídas assim que essa abordagem se tornar rotineiramente acessível (Malard e Mohty, 2020).

Segundo Oliveira e Neto (2004), o acúmulo dos blastos na medula óssea inibe o crescimento e o bom funcionamento das células precursoras das

classes eritrocíticas, granulocíticas e megacariocíticas levando a neutropenias, anemias e plaquetopenias. Tendo isso em vista, Hamerschlak (2008) afirma que sintomas como cansaço, falta de ar, sangramentos, febres e infecções estão presentes na doença, bem como, podem aparecer aumento de gânglios, vômitos e dor de cabeça, sugerindo envolvimento do sistema nervoso.

Existem diferentes protocolos para o tratamento da LLA em crianças e adolescentes, por exemplo: GBTLI-LLA99 e BFM 95.

No GBTLI-LLA99 (Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia na Infância) os pacientes são divididos em dois grupos de risco: baixo risco e alto risco. O que difere a colocação dos pacientes em determinado grupo é o seu comprometimento medular (células leucêmicas), presença ou não de blastos leucêmicos, acometimento leucêmico extramedular, entre outros. (Cazé et al., 2010).

Para o grupo de baixo risco os medicamentos utilizados incluem prednisona, Vincristina, L-asparaginase, Daunorrubicina, MADIT, Ciclofosfamida, Citarabina, 6-Mercaptopurina, Metotrexato, Dexametasona, Doxorrubicina e Tioguanina (Cazé et al., 2010; Inaba e Pui, 2021).

Para o grupo de alto risco os medicamentos utilizados incluem também prednisona, Vincristina, L-asparaginase, Daunorrubicina, MADIT, Ciclofosfamida, Citarabina, 6-Mercaptopurina, Metotrexato, Dexametasona, Doxorrubicina, Tioguanina, além disso Etopósido, Ifosfamida (Cazé et al., 2010; Inaba e Pui, 2021).

O tratamento quimioterápico da LLA inclui a indução, consolidação, intensificação e manutenção de longo prazo. Na indução, a quimioterapia visa

erradicar a carga da doença e restaurar a hemopoiese normal, e é baseada em uma combinação, geralmente incluindo um glicocorticóide, vincristina, L-asparaginase e uma antraciclina (Malard e Mohty, 2020).

A consolidação é a segunda etapa do regime de tratamento e consiste em várias sequências curtas de quimioterapia a cada duas semanas, geralmente com citarabina, metotrexato em altas doses ($> 500 \text{ mg/m}^2$), vincristina, asparaginase, mercaptopurina e glicocorticóides, por um período de 12 semanas (Malard e Mohty, 2020).

A consolidação é seguida por uma intensificação tardia (terapia de reindução), que inclui medicamentos semelhantes aos usados no tratamento durante a terapia de indução (Malard e Mohty, 2020).

A terapia de manutenção consiste em mercaptopurina diária e metotrexato semanal, com ou sem vincristina, além de glicocorticóide a cada um a três meses. A manutenção acontece de dois a três anos após a indução (Malard e Mohty, 2020).

Em todas as fases há administração dos medicamentos via intratecal, que consiste em metotrexato isolado ou combinado com citarabina e hidrocortisona.

A profilaxia de rotina do sistema nervoso central é recomendada em conjunto com a quimioterapia. A irradiação craniana está associada a déficits neurocognitivos tardios, endocrinopatia, cânceres secundários e excesso de mortalidade, portanto, é preciso evitar que a irradiação craniana aconteça, tomando então medidas preventivas (Malard e Mohty, 2020).

Sendo assim, além da ototoxicidade, estudos já apontaram que esses medicamentos podem gerar comprometimento neurológico durante o

tratamento quimioterápico, causados tanto pelo diagnóstico que o paciente apresentar (doença), e por efeitos secundários neurotóxicos dos medicamentos (Korinthenberg e Igel, 1990; Costa et al., 2015; Wang et al., 2021).

Dependendo dos compostos individuais dentro do tratamento, a quimioterapia pode danificar o sistema nervoso através de vários mecanismos (como por exemplo, interferência no transporte axonal, dano mitocondrial e alterar a atividade do canal iônico) (Zajackowska et al., 2019; Wang et al., 2021).

Embora os mecanismos e a prevalência da neurotoxicidade induzida pela quimioterapia possam variar com o tipo de medicamento, as apresentações clínicas dos pacientes são semelhantes, com sintomas sensoriais que podem incluir dormência/formigamento, dor neuropática, aumento da sensibilidade a temperaturas quentes/frias, entre outros. Os sintomas motores podem incluir hiporreflexia, fraqueza e câibras musculares. Sintomas autonômicos podem incluir tontura, perda auditiva e constipação (Kerckhove et al., 2017; Wang et al., 2021).

3.2. Potenciais evocados auditivos de curta e longa latência

O mecanismo da audição compreende a transdução do estímulo acústico em impulsos neurais pela orelha interna, até o córtex cerebral e o registro perceptual seguido de reconhecimento cognitivo do sinal acústico, e todo esse processo depende também das vias auditivas centrais (Duarte et al., 2009).

Os PEA, são respostas sensoriais específicas, por meio de estímulos acústicos específicos, que implicam na atividade relacionada ao nervo auditivo,

ou até mesmo da via auditiva central. A natureza do estímulo influencia extensivamente as características das respostas registradas, uma vez que são categorizados de acordo com a latência (intervalo de tempo entre a apresentação do estímulo sonoro e o pico das ondas), e em três grupos distintos, potenciais de curta latência (ocorrem de 10 a 15 milissegundos (ms)), potenciais de média latência (ocorrem entre 15 e 50 ms) e potenciais de longa latência (ocorrem acima de 50 ms) (Hall, 2006; Picton, 2010).

Em relação ao potencial auditivo de curta latência, também conhecido como PEATE, é o mais usado para fins clínicos, sendo um procedimento não invasivo para estudar a atividade elétrica da via auditiva humana da orelha interna até o tronco encefálico, frente a um estímulo acústico. É composto por sete ondas (I a VII), sendo as mais fáceis de visualizar I, II, III, IV e V. Uma vez que as ondas II e IV variam muito quanto a amplitude, os picos mais comumente avaliados são I, III e V (Jewett e Williston, 1971; Burkard e Don, 2007).

Cada onda (I a VII) representa um sítio gerador: onda I – porção distal ao tronco cerebral do nervo auditivo; onda II – porção proximal ao tronco cerebral do nervo auditivo; onda III – núcleo coclear; onda IV – complexo olivar superior; onda V – lemnisco lateral, onda VI – colículo inferior e onda VII – corpo geniculado medial (Möller et al., 1981).

O PEATE é classificado como potencial exógeno, pois as características do estímulo influenciam diretamente na resposta que será obtida. O estímulo mais utilizado é o clique, pois estimula uma quantidade maior de fibras ao longo do nervo auditivo e desencadeia respostas sincrônicas de muitos

neurônios ao mesmo tempo, e corresponde a uma faixa ampla de frequências (de 3 a 6 kHz ou 2 a 4 kHz) (Matas, 2003; Picton, 2010).

Entre as aplicações clínicas desse potencial, pode-se citar a determinação do nível auditivo preciso (limiars) em lactentes, crianças, adultos e idosos difíceis de serem avaliados pelos métodos tradicionais, identificação de patologias retrococleares, tumores do nervo auditivo, lesões no tronco encefálico, patologias da fossa posterior, identificação de neuropatia auditiva, complementação de outros procedimentos audiológicos, a fim de auxiliar na obtenção de um diagnóstico audiológico confiável, e iniciar quanto antes a intervenção necessária (Hall, 2007; Sininger 2007; Matas e Magliaro, 2015).

Os PEALL, foram os primeiros potenciais evocados humanos a serem utilizados para fins audiométricos, e possui respostas significativamente maiores do que as do potencial evocado auditivo de curta latência, uma vez que estimulam e ativam múltiplas áreas do córtex, mais proeminentes as regiões auditivas na superfície superior do lobo temporal (Picton, 2010).

Segundo McPherson (1996), os componentes do PEALL consistem em uma sequência de picos de polaridades positivas (P) e negativas (N) gerados por um ou mais eventos cerebrais, sendo P1, N1, P2, N2 e P3 e podem ser obtidos por meio de fatores exógenos (condições de estímulo), ou fatores endógenos (condições psicológicas). Os picos P1, N1 e P2 são considerados exógenos, e os picos N2 e o P3 são considerados endógenos. Seus sítios geradores correspondentes são: córtex auditivo supratemporal, córtex auditivo

supratemporal latero-frontal, córtex auditivo supratemporal, lóbulo frontal e hipocampo.

O PEALL é utilizado clinicamente auxiliando no diagnóstico de alterações específicas do desenvolvimento, podendo indicar alterações na função da linguagem.

O componente P1 é considerado exógeno, e ativa áreas auditivas corticais secundárias (porção lateral do giro de heschel), do hipocampo, do plano temporal e da região temporal lateral, sendo o componente responsável por codificar as características acústicas do som, como a frequência e o tempo (Alain et al., 2007; Sharma et al., 2007).

Quanto ao componente N1, tem como gerador neural o córtex auditivo primário e secundário (porções superiores e laterais do lobo temporal) (Hall, 2007, Kadner et al., 2002). Ocorre por meio de mudanças acústicas do início do som, modulações de frequência e intensidade de um som complexo (Näätänen et al., 1987). É considerado um marcador da atividade cortical auditiva da decodificação das características acústicas e tende a se tornar mais proeminente em adultos, porém, pode estar ausente em crianças muito pequenas (Kraus et al., 1993; Ponton et al., 2000; McArthur et al., 2002).

No que diz respeito ao componente P2, este está relacionado à discriminação auditiva. Estudos mostram que, uma melhora da amplitude de P2 ocorre com o treinamento auditivo controlado, com a apresentação de sons de fala com variações acústicas minuciosas, e as mudanças na morfologia da onda refletem o aumento da sincronia neural associado à melhora da percepção de fala. Diante destes achados, este componente tem sido

identificado na literatura como biomarcador de aprendizagem dos aspectos auditivos e linguísticos (Tremblay et al., 2001; Tremblay et al., 2014).

Em relação ao componente N2, este também está relacionado à discriminação auditiva, uma vez que estudos realizados com crianças com Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e Distúrbio do Processamento Auditivo Central (DPAC), demonstraram uma diminuição na amplitude do N2, o que indica prejuízos nas funções de discriminação e atenção diante do estímulo apresentado (Musiek, 2006; Hommet et al., 2009; Senderecka et al., 2012).

O P300 é um potencial tardio e endógeno e, os processos de atenção, discriminação auditiva, memória e perspectiva semântica parecem estar envolvidos na geração desse potencial (Kraus e McGee, 1999).

Dessa forma, a amplitude do P300 também é proporcional à quantidade de recursos atencionais dedicados a uma determinada tarefa (Wickens et al., 1983), e pode ser vista como uma medida da atividade do Sistema Nervoso Central (SNC) que representa o processamento das informações recebidas. Portanto, supõe-se que a variação na amplitude do P300 reflita o grau ou a qualidade com que essas informações são processadas.

A amplitude do P300 pode ser considerada uma medida da atividade do SNAC, pois reflete o processamento de entrada da informação correlacionada com a memória do estímulo auditivo (Polich e Herbst, 2000).

Além disso, a latência do P300 aumenta à medida que a função cognitiva se torna pior, mesmo que o tamanho do componente não esteja diretamente

associado ao grau de deficiência mental. Tais achados sugerem que o P300 pode ser clinicamente útil para avaliar a função cognitiva (Polich et al., 1986).

3.3. Ototóxicos e Neurotóxicos

A ototoxicidade é definida por causar danos aos sistemas coclear e/ou vestibular, por meio de exposição às substâncias químicas (Hyppolito e Oliveira, 2005), e tais substâncias estão presentes na quimioterapia, sendo os medicamentos do grupo da platina, que são considerados os mais devastadores para a audição, provocando zumbido, alteração da sensibilidade da audição, e perdas auditivas irreversíveis (Landier, 2016; Oliveira et al., 2016).

No que diz respeito aos agentes quimioterápicos, observa-se que a vincristina, doxorubicina, gencitabina, ciclofosfamida, farmorubicina e a oxaliplatina fazem parte da lista de medicamentos ototóxicos (Oh et al., 2013), e dentre esses medicamentos, alguns fazem parte dos quimioterápicos utilizados no tratamento da LLA.

Tais substâncias entram na orelha interna pela corrente sanguínea, fazendo com que ocorra alterações na porção basal da cóclea, acometendo as altas frequências, podendo evoluir para a porção apical da cóclea, comprometendo posteriormente as frequências médias e baixas, e conseqüentemente as frequências da fala, gerando perdas auditivas neurossensoriais em ambas as orelhas, além de alterar o equilíbrio, que podem surgir de forma lenta ou insidiosa, mesmo após o término dos tratamentos

(Lacerda, 1976; Jacob et al., 2006; Liberman et al., 2012; Oliveira et al., 2016; Paken et al., 2017).

Dessa forma, o impacto da ototoxicidade nas questões sociais e na saúde dos pacientes, pode ser substancial, e os efeitos a longo prazo, como já foi citado acima, podem incluir perda auditiva de grau leve a profundo ou surdez permanente, o que conseqüentemente resulta em problemas de comunicação e interação social e comprometimento da qualidade de vida. Em crianças pequenas, a ototoxicidade também pode prejudicar significativamente o desempenho cognitivo e o desenvolvimento de habilidades sociais e de linguagem (Landier, 2016).

A prevalência da ototoxicidade depende de diversos fatores, como por exemplo, os medicamentos quimioterápicos utilizados, idade do paciente, a dosagem cumulativa e administração de técnicas (Gupta, 2006; Nitz, 2013; Landier, 2014). No entanto, a variabilidade interindividual na prevalência e gravidade da ototoxicidade, mesmo nessas populações vulneráveis, sugere que a susceptibilidade genética também pode desempenhar um papel importante (Travis, 2014).

Na literatura, várias publicações já sugerem uma relação entre os genes e a susceptibilidade à ototoxicidade por uso da cisplatina. Alguns polimorfismos genéticos específicos, parecem desempenhar um papel importante no aumento ou na diminuição da probabilidade de ter ototoxicidade, em pacientes tratados com cisplatina (Rybak, 2009).

Riedemann et al. (2008) estudaram variações no gene (LRP2) que codifica a proteína megalina, e tal gene é altamente expresso na estria vascular

da cóclea. Ao comparar 25 pacientes tratados com cisplatina que apresentaram perda auditiva, com 25 pacientes tratados com cisplatina que não apresentaram perda auditiva, foi observada uma frequência mais alta de polimorfismo no gene que codifica a megalina, no grupo que apresentou perda auditiva, sugerindo que esses indivíduos têm maior susceptibilidade individual para desenvolver ototoxicidade quando tratados com cisplatina.

Knoll et al. (2006) sugeriram que mutações ou polimorfismos nesses genes envolvidos nos mecanismos da audição, podem se manifestar em pacientes que sofrem de ototoxicidade, mas não na população geral.

Além da ototoxicidade, um dos principais efeitos colaterais da quimioterapia é a neurotoxicidade, que se refere à danos causados ao sistema nervoso central e/ou ao sistema nervoso periférico, por meio do uso de medicamentos neurotóxicos.

As drogas que mais causam neurotoxicidade são os derivados da platina (cisplatina, carboplatina e oxaliplatina), derivados dos taxanos (paclitaxel e docetaxel), vincristina, bortezomibe, ciclofosfamida e fluorouracila. Embora várias abordagens neuroprotetoras já tenham sido investigadas, não há estratégia preventiva disponível ou tratamento eficaz para prevenir a neurotoxicidade induzida pela quimioterapia, pois, sua etiologia ainda não foi totalmente elucidada (Wang et al., 2012; Wang et al., 2021).

Dentre os tipos de administração dos medicamentos na quimioterapia, tem-se a via intratecal. Os efeitos neurotóxicos de fármacos administrados por via intratecal dependem do tipo de fármaco e da dose administrada, e pode

causar efeitos menos evidentes na dor física ou nos testes de função motora (Kaya et al., 2019; Malard e Mohty, 2020).

Entretanto, Ahles e Saykin (2007), demonstraram que os efeitos neurotóxicos da quimioterapia podem levar também a alterações cognitivas, além dos efeitos sistêmicos, uma vez que a relação entre quimioterapia e perda da função cognitiva, pode persistir entre 17 e 34% dos pacientes a longo prazo.

As funções cognitivas são: memória, raciocínio, atenção, aprendizado, imaginação, linguagem, cálculo e habilidades espaços visuais (Brezden et al., 2000; Malard e Mohty, 2020).

Outros estudos sugerem que de 50% a 70% dos pacientes pediátricos de LLA sofrem déficits a longo prazo na atenção, memória de trabalho e função executiva (Hearps et al., 2017). Infelizmente, esses prejuízos podem persistir até a idade adulta.

Além disso, pacientes que realizaram quimioterapia prévia, ou seja, que apresentaram tumores malignos anteriormente, estão sujeitos a apresentar maior risco para neurotoxicidade, pois, ao iniciar um novo tratamento com quimioterápicos neurotóxicos, aumenta a probabilidade de danos neuronais (Moreira et. al., 2009).

Outro medicamento quimioterápico essencial no tratamento da LLA na infância é o metotrexato (MTX), que além de proporcionar um controle sistêmico da leucemia, é crucial para a profilaxia e tratamento do SNC (Bhojwani et al., 2014). No entanto, o MTX pode causar neurotoxicidade aguda, subaguda e a longo prazo (Rubnitz et al., 1998; Inaba et al., 2008, Pannu, 2019).

A neurotoxicidade subaguda pelo uso do MTX ocorre de dois a 14 dias após uma dosagem oral baixa e prolongada, pela via intratecal ou uma dosagem alta, e manifesta-se por meio de sintomas transitórios como por exemplo, AVC, encefalopatia, convulsões e / ou afasia (Bhojwani et al., 2014).

As doses de metotrexato (MTX) podem ser classificadas como dose baixa (< 500 mg/m²), intermediária (500-1.000 mg/m²) e alta (> 1.000 mg/m²) (Freeman, 1983; Evans, 1982).

Os sintomas clínicos da neurotoxicidade induzida por MTX são frequentemente associados à leucoencefalopatia, vistos como um aumento da substância branca na imagem por ressonância magnética (Asato et al., 1992)

Bhojwani et al. (2014) realizaram a ressonância magnética cerebral, em 369 crianças com LLA, em quatro momentos diferentes, sendo que o tratamento incluía cinco ciclos de alta dosagem de MTX, e 14 pacientes (3,8%) desenvolveram neurotoxicidade clínica relacionada ao MTX, e 86 pacientes (23,3%) apresentaram evidências de leucoencefalopatia em pelo menos uma ressonância magnética. Nesse estudo concluíram que a neurotoxicidade clínica, relacionada ao MTX, é transitória, e que polimorfismos em genes relacionados à neurogênese podem contribuir para a suscetibilidade à neurotoxicidade relacionada ao MTX.

Em um estudo, a fim de investigar a neurotoxicidade do MTX em ratos jovens, com uma semana de vida, estes foram habituados ao viveiro por uma semana antes das experiências. A partir de terceira semana de vida, começaram a receber injeções intraperitoneal e intratecal de MTX, e encerraram na sétima semana de vida. A partir dos resultados encontrados,

concluiu-se que o MTX induz déficits persistentes na memória de padrão espacial, memória de reconhecimento visual e função executiva (Wen et al., 2018).

Em um outro estudo recente Mandal et al. (2020) mostraram que não há uma dosagem uniforme de MTX atribuível à toxicidade, diferentemente de outros estudos como Vaishnavi et al. (2018) que apontaram uma série de toxicidades em crianças recebendo dosagem de MTX entre 3 gm/m² e 5 gm/m².

3.4. Achados audiológicos e eletrofisiológicos da audição em pacientes submetidos à quimioterapia

O número de pesquisas e estudos na área de oncologia e saúde auditiva, em relação à influência dos agentes quimioterápicos, tem aumentado nos últimos anos, com o objetivo de realizar um trabalho preventivo, e de detecção precoce de perdas auditivas, a fim de atuar na melhoria da qualidade de vida destes pacientes (Oliveira et al., 2016).

É possível encontrar na literatura estudo que relatam que pacientes com leucemia apresentam perda auditiva, zumbido e / ou vertigem como queixas clínicas iniciais, ou ao decorrer do tratamento (Druss, 1945).

Terao et al. (2011) analisaram microscopicamente 25 ossos temporais de 13 pacientes com LLA, e de acordo com os relatos clínicos, nove pacientes (69,2%) apresentaram queixas otológicas como perda auditiva, otalgia, otorrêa e vertigem. Diante da análise microscópica, observou-se infiltração leucêmica

no ápice petroso em todos os pacientes, e relacionaram tal achado à perda auditiva neurossensorial e/ou vertigem presente nos relatos clínicos.

Oliveira et al. (2016) realizaram um estudo com 58 sujeitos diagnosticados com neoplasias, e 37,9% fizeram quimioterapia, 15,5% radioterapia e 46,6% quimioterapia e radioterapia. Dentre os medicamentos utilizados por estes pacientes, estão: carboplatina, cisplatina, doxorubicina, epirrubicina, farmorubicina, vincristina, actiomicina, gencitabina, e oxaliplatina, fluorouracil e ciclofosfamida. Das 116 orelhas, 30 (25,9%) apresentaram perda auditiva neurossensorial, com piora dos limiares auditivos tonais a partir da frequência de 4 kHz, com aumento progressivo para as frequências mais agudas (6 e 8 kHz), e em relação aos medicamentos, apenas a ciclofosfamida apresentou correlação significativa.

Liberman et al. (2016) avaliaram prospectivamente 200 pacientes que tiveram câncer na infância, a fim de caracterizar a audição e possíveis alterações auditivas após o tratamento, e concluíram que a quimioterapia com cisplatina (64 pacientes) levou a 41,9% e 47,3% de perda auditiva na orelha direita e esquerda, respectivamente. Esse estudo sugeriu também que a idade superior a 6 anos no diagnóstico do câncer, apresentou 2,7 vezes maior risco para perda auditiva ($p = 0,02$), quando comparada com crianças com idade inferior a seis anos.

Yancey et al. (2012) sugeriram que a gravidade da ototoxicidade pode estar inversamente relacionada à idade na época do tratamento, sendo que as crianças mais jovens teriam graus maiores de perda auditiva após o tratamento.

Assim como a audiometria de altas frequências, as Emissões Otoacústicas também vêm sendo utilizadas no monitoramento da integridade coclear durante o tratamento com drogas ototóxicas, possibilitando a detecção precoce do comprometimento das células ciliadas externas (Durante e Dhar, 2015).

Viana et al. (2012) estudaram a via auditiva central de crianças tratadas com altas doses de cisplatina para tumores malignos sólidos, por meio do PEATE, e no grupo pesquisa, um paciente apresentou aumento da latência absoluta das ondas I e V, e outro paciente apresentou aumento da latência absoluta da onda I da orelha direita e da onda III da orelha esquerda.

Hansen et al. (1989) estudaram 30 pacientes tratados por tumores malignos sólidos com cisplatina, bleomicina e vinblastina. Vinte e dois dos 30 pacientes tiveram perda auditiva (73%). Os resultados do PEATE mostraram latência normal da onda I e prolongamento do interpico I-V, que foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$) quando comparado à população normal. Ele sugeriu que a toxicidade dos quimioterápicos tinha um componente central que envolvia as vias auditivas.

Krocza et al. (2006) avaliaram crianças com leucemia linfóide aguda após terminarem o tratamento quimioterápico, utilizando também o PEATE, e 22,4% dos pacientes apresentaram algum tipo de alteração, e enfatizaram a importância do monitoramento auditivo, nessa população.

Em um estudo de Lauretis et al. (1999) foi utilizado o PEATE para avaliar a audição de pacientes com câncer que receberam cisplatina ou carboplatina, e dois dos 21 pacientes do grupo de cisplatina, apresentaram evidências de

ototoxicidade, após dois ciclos de quimioterapia, com um aumento significativo da latência da onda V. Sendo que no grupo que utilizou carboplatina, nenhum dos dozes pacientes apresentaram resultados alterados no PEATE.

Leite et al. (2020), investigando a via auditiva no tronco encefálico de crianças com LLA submetidas à quimioterapia (via intravenosa e intratecal) por meio do PEATE, observaram que das 14 crianças com limiares auditivos normais, 35,71% apresentaram alteração no PEATE, com predomínio de comprometimento de via auditiva em tronco encefálico baixo. Verificaram, ainda, que 80% das crianças com alteração haviam feito uso do metotrexato via intratecal a menos de 30 dias e que 40% tinham as maiores doses acumulativas de metotrexato por via endovenosa. Desta forma, os autores puderam concluir que crianças com LLA submetidas à quimioterapia apresentam comprometimento na via auditiva em tronco encefálico, com predomínio em tronco encefálico baixo.

Em um estudo recente, Krocza et al (2022), avaliaram o P300 de 136 pacientes com LLA, submetidos a quimioterapia, além de comparar as alterações observadas em grupos de pacientes irradiados e pacientes não irradiados. Dos 136 pacientes, encontraram alteração em 36 pacientes, com aumento significativo da latência média do P300 em comparação com o grupo controle, independentemente do protocolo utilizado.

Krocza et al (2022), também analisaram os resultados individuais do P300, e houve uma frequência significativamente maior de aumento de latência em pacientes que não fizeram radioterapia, porém, a análise dos dados

mostrou uma redução significativa na amplitude da onda do P300 em pacientes que passaram pela radioterapia.

Brace et al (2019), avaliaram o componente P1 de oito crianças que sobreviveram a LLA, com idade entre cinco e 11 anos, e realizaram o exame com média de 63 dias após o término da quimioterapia (intervalo de 22-267 dias). Como resultado encontraram a latência de P1 dentro da normalidade para a idade, porém com a amplitude de P1 reduzida, o que sugere uma deficiência no processamento sensorial.

Métodos

4. MÉTODOS

A presente pesquisa obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo número 1.556.648 (ANEXO I) e está sendo realizada no Laboratório de Investigação Fonoaudiológica em Potenciais Evocados Auditivos do Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Todos os sujeitos que fizeram parte da pesquisa foram encaminhados pelo Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (ITACI), sob responsabilidade do Dr. Vicenti Odone. Seus responsáveis receberam esclarecimentos prévios sobre a mesma e, caso concordassem com os termos em questão, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e os participantes o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (Anexos II, III e IV) devidamente aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

4.1. Casuística e critérios de inclusão e exclusão

Participaram deste estudo 17 sujeitos com LLA, divididos nas faixas etárias de três a seis anos de idade e de sete a 16 anos de idade, atendidos no ITACI (Instituto do Tratamento do Câncer Infantil), e que passaram por tratamento quimioterápico no referido instituto no período de agosto de 2018 a março de 2020. Para composição da casuística foram adotados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de Inclusão

- Diagnóstico médico de LLA;
- Não ter feito tratamento quimioterápico prévio;
- Participar de um dos protocolos de tratamento quimioterápico estabelecidos pelo médico do ITACI.

Critérios de Exclusão

- Presença de curva timpanométrica tipo B;
- Presença de perda auditiva neurossensorial de grau severo a profundo;
- Ter realizado tratamento quimioterápico previamente à entrada no ITACI.

4.2. Materiais

Os materiais e equipamentos que foram utilizados para a realização das avaliações audiológicas periféricas e centrais encontram-se descritos a seguir:

- Protocolo de coleta da história clínica do paciente elaborado pelo setor de Audiologia Clínica do Curso de Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo V);
- Otoscópio da marca *Heine*, modelo *Mini Heine 2.000*, para inspeção visual do meato acústico externo;
- Equipamento de dois canais (*Universal SmartEP Box*, marca *Intelligent Hearing System*) para a realização do PEATE e do PEALL (com fones de inserção ER-3A);
- Imitanciômetro marca *Madsen*, modelo *Zodiac 90*, para realização das Medidas de Imitância Acústica (MIA);

-
- Audiômetro marca *Interacoustic*, modelo *ITERA II* para realização da Audiometria Tonal Liminar (ATL) (audiometria lúdica condicionada para crianças), Logaudiometria (Limiar de Reconhecimento de Fala – LRF - e Índice Percentual de Reconhecimento de Fala - IPRF) e Audiometria de Altas Frequências (AAF);
 - Cabina acústica atendendo à norma ANSI S3.1-1991 de quantidade de ruído ambiental;
 - Tablet como distrativo para realização do PEALL (em crianças menores de sete anos).

4.3. Procedimentos e critérios de avaliação dos resultados

4.3.1. Análise de Prontuários

Por meio do sistema online, denominado SIGMA, foi possível ter acesso a todos os pacientes que ingressaram no hospital para iniciar o tratamento quimioterápico. Dessa forma, inicialmente foi realizada a análise dos prontuários online a fim de identificar os indivíduos que preencheram os critérios de inclusão da pesquisa. Em seguida, os pais e/ou responsáveis foram contatados e informados sobre os procedimentos e objetivos da pesquisa e, por fim, foi agendada a anamnese e primeira avaliação.

4.3.2. Informações sobre a pesquisa para os responsáveis e Anamnese

Primeiramente foram fornecidas as informações sobre a pesquisa de forma verbal. O consentimento foi realizado por meio da assinatura do TCLE

(pais e/ou responsáveis) e TALE (paciente), previamente aprovado pelo Comitê de Ética desta Instituição.

Foram coletados dados dos prontuários do paciente para investigar a presença de queixas auditivas e/ou algum critério de exclusão que impedisse a participação na pesquisa como, por exemplo, ter realizado tratamento quimioterápico previamente à entrada no ITACI.

4.3.3. Avaliação Audiológica Básica

A avaliação audiológica teve início pelas MIA, sendo realizada a timpanometria e a pesquisa dos reflexos acústicos ipsilaterais nas frequências de 500, 1.000, 2.000 e 4.000 Hz, para verificar a presença de comprometimento de orelha média. Em seguida foi realizada a ATL para verificar os limiares auditivos nas frequências de 500, 1.000, 2.000 e 4.000 Hz, e, se possível, 8.000 Hz e a Logaudiometria (LRF e IPRF). Cabe ressaltar que, para a obtenção dos limiares auditivos, foi levado em consideração a idade das crianças, sendo realizada audiometria lúdica condicionada ou audiometria tonal liminar por meio do fone de inserção.

Os critérios adotados como normais na ATL, Logaudiometria e MIA foram: curva timpanométrica tipo A (Jerger, 1970); reflexo acústico desencadeado entre 70 e 90 dB acima do limiar de audibilidade do indivíduo (Linares, 2011); LRF igual ou até 10 dB acima da média dos limiares de audibilidade das frequências de 500, 1.000 e 2.000 Hz (média tritonal) da ATL (Santos e Russo, 1991); IPRF entre 88% e 100% na intensidade de 30 dB acima da média tritonal (Menegotto, 2015); limiar de audibilidade igual ou menor a 15 dB NA para crianças com idade inferior a sete anos (Northern e

Downs, 1991); média dos limiares de audibilidade das frequências de 500, 1.000, 2.000 e 4.000 Hz menor que 20 dB NA para indivíduos com idade superior a sete anos (BIAP, 1996).

4.3.4. Audiometria de Altas Frequências

A AAF foi realizada em indivíduos maiores de sete anos, para verificar os limiares auditivos nas frequências de 9.000, 10.000, 11.200, 12.500, 14.000 e 16.000 Hz. Utilizou-se como referência os valores propostos no estudo de Geyer et al. (2015).

4.3.5. Avaliação Eletrofisiológica da Audição

Para obtenção do PEATE e PEALL, primeiramente foi realizada a limpeza da pele com a pasta abrasiva, e em seguida os eletrodos foram posicionados de acordo com a norma International Electrode System IES 10-20 (Jasper, 1958) em posições pré-determinadas, utilizando a pasta eletrolítica e fita microporosa. Os valores de impedância dos eletrodos foram verificados e situaram-se abaixo de 5 kOhms.

Para a coleta sofrer menor interferência, o paciente permaneceu sentado / deitado durante a realização deste procedimento, em uma poltrona reclinável.

Em relação ao PEATE, o eletrodo ativo (Fz) e o eletrodo terra (Fpz) foram posicionados na frente, e os eletrodos de referência posicionados na mastóide esquerda (M1) e mastóide direita (M2). Os traçados foram obtidos por meio do estímulo clique com polaridade rarefeita a 80 dBnNA, apresentados por meio dos fones de inserção ER-3A em uma velocidade de apresentação de 27,7 estímulos por segundo, totalizando 2.000 estímulos em uma janela de análise de 24 ms.

Foram obtidos dois traçados para cada orelha a fim de garantir a reprodutibilidade das ondas e, conseqüentemente, a presença de respostas, sendo analisadas as latências absolutas das ondas I, III e V, assim como seus interpicos I-III, I-V, III-V.

Para a análise qualitativa (classificação dos resultados em normal ou alterado), foi utilizado o critério de normalidade conforme descrito no Quadro 1, em que o valor da média é somado ou subtraído de um desvio padrão para os interpicos e até dois desvios padrão para a latência absoluta das ondas. Para a análise quantitativa, foram considerados os valores médios de latência absoluta das ondas I, III e V e dos interpicos I-III, III-V e I-V em milissegundos.

Quadro 1- Padrão de normalidade dos valores de latências absolutas e interpicos do PEATE (em ms- milissegundos)

	Onda I	Onda III	Onda V	Interpico I-III	Interpico III-V	Interpico I-V
Média (ms)	1,54	3,69	5,54	2,14	1,86	4,00
Desvio Padrão (ms)	0,11	0,10	0,19	0,23	0,14	0,20

Fonte: Manual do equipamento Biologic – Evoked Potential User Manual; 1993.

Em casos específicos nos quais não foi possível obter o limiar auditivo por meio da audiometria tonal convencional, foi pesquisado o limiar eletrofisiológico por meio do PEATE, decrescendo a intensidade do estímulo acústico de 10 em 10 dBnNA, e obtendo a menor intensidade na qual é possível verificar a presença da onda V em sua menor amplitude.

Em relação às alterações, estas foram classificadas de acordo com a localização da alteração (Matas, 2003), podendo ser de Tronco Encefálico Baixo (TEB), Tronco Encefálico Alto (TEA) ou “Ambas”. Na alteração de TEB,

os valores de latência das ondas III e V e/ou dos interpicos I-III e I-V encontravam-se aumentados, sendo o resultado considerado como sugestivo de alteração na via auditiva em tronco encefálico baixo. No que diz respeito às alterações de TEA, os valores da latência da onda V e/ou dos interpicos I-V e III-V encontravam-se aumentados na presença de latências absolutas normais para as ondas I e III, sendo o resultado considerado como sugestivo de alteração na via auditiva em tronco encefálico alto. Na classificação “Ambas”, as duas alterações (TEA e TEB) ocorreram, concomitantemente, no mesmo indivíduo.

Para captação dos componentes P1, N1, P2, N2 e P300 do PEALL, o eletrodo ativo foi posicionado no vértex (Cz), os eletrodos referência foram posicionados nas mastóides direita e esquerda (M2 e M1), e o eletrodo terra foi posicionado na frente (Fpz).

Para os pacientes menores de sete anos (faixa etária entre três e seis anos de idade), estes assistiram vídeos sem som durante o procedimento, e o traçado foi obtido utilizando como estímulo acústico o *tone burst* a 1.000 Hz com duração de 100 ms e velocidade de apresentação de 1,1 estímulos por segundo, apresentados monoauralmente a 70 dBnNA por meio de fones de inserção ER-3A, totalizando 512 estímulos em uma janela de análise de 800 ms. Foram obtidos dois traçados para cada orelha, a fim de garantir a reprodutibilidade das ondas.

Para os pacientes maiores de sete anos (faixa etária entre sete e 16 anos de idade), estes realizaram atividade cognitiva, e foi utilizado o estímulo *Tone Burst* apresentado monoauralmente a 75 dBnNA, em uma velocidade de

apresentação de 1,1 cliques por segundo, sendo empregado um total de 300 estímulos. O estímulo frequente foi apresentado a 1.000 Hz e o raro a 1.500 Hz, sendo que 15% dos estímulos corresponderam ao estímulo raro e o paciente deveria contar mentalmente toda vez que o estímulo raro aparecesse, realizando assim a atividade cognitiva.

Após o registro, foram analisadas a latência do componente P1 para pacientes menores de sete anos e, para os pacientes maiores de sete anos, foram analisadas as latências dos componentes P1, N1, P2, N2 e P300.

Foi considerado como resultado *normal* as latências absolutas dos componentes P1, N1, P2, N2 e P300 segundo os valores de normalidade propostos por McPherson (1996), para as faixas etárias de 0 a 3, 3 a 12, maiores de 12 anos, conforme o Quadro 2.

Quadro 2- Padrão de normalidade das latências dos componentes P1, N1, P2, N2 e P300 proposto por Mc Pherson (1996) de acordo com a faixa etária.

Componente	0 – 3 anos	3 – 12 anos	Maiores de 12 anos
P1	Até 92 ms	54 – 75 ms	54 – 73 ms
N1	-----	83 -135 ms	83 – 135 ms
P2	-----	137 – 194 ms	137 – 194 ms
N2	-----	200 – 280 ms	188 -231 ms
P300	-----	241 – 396 ms	225 – 365 ms

O resultado foi classificado em “normal” quando os valores de latência encontravam-se dentro dos propostos para cada faixa etária estudada e “alterado” quando ocorreu aumento na latência, ausência de resposta ou “ambas” (ou seja, aumento de latência e ausência de resposta ocorrendo concomitantemente em um mesmo indivíduo).

Para a realização de todos os procedimentos, em alguns casos, foram necessários dois dias de avaliação, com intervalo máximo de uma semana, sendo que as medidas de imitância acústica foram repetidas no segundo dia de avaliação para garantir que as características audiológicas medidas previamente não tivessem sofrido alterações.

Ressalta-se que os procedimentos elencados anteriormente foram realizados em dois momentos distintos, denominados primeira e segunda avaliações, sendo a primeira avaliação realizada no momento em que o paciente foi admitido no hospital e / ou ter recebido o diagnóstico de LLA, e a segunda avaliação realizada três ou seis meses após a avaliação inicial, estando o paciente já em tratamento quimioterápico. Estas duas avaliações foram realizadas e seus resultados comparados com o intuito de realizar um estudo longitudinal da evolução dos resultados obtidos nos diversos procedimentos realizados em indivíduos com LLA. Enfatiza-se que, previamente à segunda avaliação, foi realizada novamente a análise do prontuário do paciente a fim de se obter dados relacionados aos medicamentos utilizados no tratamento quimioterápico (Anexo VI), bem como resultados do exame de líquido cefalorraquidiano referente à pesquisa de células neoplásicas.

4.3.6. Análise dos dados

Após a coleta, os dados obtidos foram tabulados e analisados, considerando os seguintes aspectos:

- ATL: análise qualitativa quanto à presença ou ausência de perda auditiva (alterado e normal respectivamente), bem como, no caso de

presença de perda auditiva, caracterização referente ao tipo e grau da mesma;

- Logaudiometria: análise qualitativa quanto aos resultados normais ou alterados no LRF e no IPRF;
- MIA: análise qualitativa referente à presença ou ausência de alteração e caracterização quanto ao tipo de curva timpanométrica, e análise qualitativa quanto à presença ou ausência dos reflexos acústicos ipsilaterais;
- PEATE: análise qualitativa (presença ou ausência de alteração, ou seja, alterado e normal respectivamente), bem como, no caso de presença de alteração, caracterização do tipo de alteração encontrada (TEB, TEA, ambas), e análise quantitativa das latências absolutas das ondas I, III e V, dos interpicos I-III, III-V e I-V;
- PEALL: análise qualitativa (presença ou ausência de alteração, ou seja, alterado e normal respectivamente), bem como, no caso de presença de alteração, caracterização do tipo de alteração encontrada (aumento de latência, ausência de resposta, ambas), e análise quantitativa das latências dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3.
- Para cada um desses últimos itens destacados (PEATE e PEALL), foi realizada uma análise estatística descritiva e inferencial por meio do *software Minitab 19*.

Os resultados obtidos em cada procedimento foram comparados, quando possível, entre as orelhas por meio do teste Anova. O Teste Qui-Quadrado de

Pearson (χ^2) ou o Teste Exato de Fisher foram adotados para verificar a associação entre duas variáveis categóricas, tais como presença e ausência de resposta ou de alteração (normal/alterado) na comparação entre primeira e segunda avaliações. Para todas as análises, adotou-se nível de significância estatística $p\text{-valor} \leq 0,05$ (5%) (Bussab e Morettin, 2002; Field, 2018).

Na análise dos dados por indivíduo, para a classificação dos resultados em alterado, bastava uma orelha comprometida e, para classificar o indivíduo como normal, foi necessário que ambas as orelhas apresentassem resultados dentro da normalidade. Isso se aplicou em todos os procedimentos mencionados acima.

Resultados

5. RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados os resultados obtidos na ATL, Logaudiometria, MIA, AAF, PEATE e PEALL de 17 indivíduos com LLA. Os resultados foram divididos por faixa etária, primeiramente indivíduos de três a seis anos, em seguida indivíduos de sete a 16 anos, pois, conforme descrito no capítulo de Métodos, foram utilizados procedimentos diferentes de acordo com cada faixa etária.

5.1. Caracterização da amostra da pesquisa

Na Tabela 1 encontra-se a caracterização da amostra em relação à idade, gênero e resultado do exame de líquido referente à pesquisa de células neoplásicas.

Tabela 1- Caracterização da amostra (indivíduos com LLA submetidos à quimioterapia) quanto ao gênero, faixa etária e resultado do exame de líquido (pesquisa de células neoplásicas)

	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
<i>Idade (anos)</i>	7,2	4,36	3	16
	Número de participantes (N)		Porcentagem (%)	
<i>Gênero</i>				
Masculino	7		41,17%	
Feminino	10		58,82%	
Resultado do Exame de Líquor (Pesquisa de Células Neoplásicas)	Positivo (N)		Negativo (N)	
	0		17	

5.2. Audiometria Tonal Liminar e Logaudiometria

Os dados foram analisados de forma qualitativa. É importante ressaltar que nem todos os pacientes realizaram a ATL devido a algumas limitações da doença LLA, como por exemplo fadiga, cansaço, sono excessivo, muitas vezes

eram trazidos diretamente da enfermaria, e não estavam em condições de colaborar para realização da audiometria.

Os resultados obtidos na ATL e Logaudiometria encontram-se nas Tabelas 2 e 3. Ressalta-se que, na primeira e segunda avaliações realizadas, cinco indivíduos não condicionaram para realização da audiometria tonal, sendo, nestes casos, obtidos o limiar eletrofisiológico por meio do PEATE.

No que tange à Logaudiometria, foi observado que os resultados para o LRF e para o IPRF foram compatíveis com a audiometria tonal em todos os casos, ou seja, LRF igual ou até 10 dB acima da média dos limiares de audibilidade das frequências de 500, 1.000 e 2.000 Hz (média tritonal), e IPRF entre 88% e 100% na intensidade de 30 dB acima da média tritonal.

Tabela 2- Análise qualitativa e comparativa dos resultados da audiometria tonal e logaudiometria em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA (N=6), na primeira e segunda avaliações

		1ª avaliação		2ª avaliação		p-valor
		N	%	N	%	
ATL	Normal	6	100	6	100	>0,9999999
	Alterado	0	0	0	0	
Logaudiometria	Normal	6	100	6	100	>0,9999999
	Alterado	0	0	0	0	

Legenda: ATL- Audiometria Tonal Limiar; N- Número amostral; %- Porcentagem; p-valor obtido pelo Teste Exato de Fisher

Tabela 3- Análise qualitativa e comparativa dos resultados da audiometria tonal e logaudiometria em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA (N=6), na primeira e segunda avaliações

		1ª avaliação		2ª avaliação		p-valor
		N	%	N	%	
Audiometria tonal	Normal	6	100	6	100	>0,9999999
	Alterado	0	0	0	0	
Logaudiometria	Normal	6	100	6	100	>0,9999999
	Alterado	0	0	0	0	

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem; p-valor obtido pelo Teste Exato de Fisher

5.3. Medidas de Imitância Acústica

As MIA foram realizadas em todos os indivíduos, sendo que os resultados obtidos na Timpanometria e Pesquisa dos Reflexos Acústicos encontram-se descritos nas Tabelas 4, 5, 6, 7 e 8.

Tabela 4- Análise qualitativa e comparativa dos resultados da timpanometria em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA (N=11), na primeira e segunda avaliações

		1ª avaliação		2ª avaliação		p-valor
		N	%	N	%	
Timpanometria	Normal	11	100	9	81,82	0,4762
	Alterado	0	0	2	18,18	

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem; p-valor obtido pelo Teste Exato de Fisher

Tabela 5- Tipos de alterações encontradas na timpanometria em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA, por orelha, na segunda avaliação

		Orelha Direita		Orelha Esquerda	
		N	%	N	%
Timpanometria	B	0	0	0	0
	C	2	100	1	100
	Total	2	100	1	100

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem

Tabela 6- Análise qualitativa e comparativa dos resultados da timpanometria em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA (N=6), na primeira e segunda avaliações

		1ª avaliação		2ª avaliação		p-valor
		N	%	N	%	
Timpanometria	Normal	6	100	6	100	>0,9999999
	Alterado	0	0	0	0	

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem; p-valor obtido pelo Teste Exato de Fisher

Tabela 7- Análise qualitativa e comparativa dos resultados da pesquisa do reflexo acústico em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA (N=11), na primeira e segunda avaliações

		1ª avaliação		2ª avaliação		p-valor
		N	%	N	%	
Reflexo acústico	Presente	10	90,91	11	100	>0,9999999
	Ausente	1	9,09	0	0	

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem; p-valor obtido pelo Teste Exato de Fisher

Tabela 8- Análise qualitativa e comparativa dos resultados da pesquisa do reflexo acústico em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA (N=6), na primeira e segunda avaliações

		1ª avaliação		2ª avaliação		p-valor
		N	%	N	%	
Reflexo acústico	Presente	5	83,33	6	100	>0,9999999
	Ausente	1	16,67	0	0	

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem; p-valor obtido pelo Teste Exato de Fisher

5.4. Audiometria de Altas Frequências

Na tabela 9 encontram-se os resultados obtidos na AAF, que foi realizada em seis indivíduos os quais apresentavam idade superior a sete anos.

Tabela 9- Análise qualitativa e comparativa dos resultados da audiometria de altas frequências em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA (N=6), na primeira e segunda avaliações

		1ª avaliação		2ª avaliação		p-valor
		N	%	N	%	
Audiometria de altas frequências	Normal	5	83,33	5	83,33	>0,9999999
	Alterado	1	16,67	1	16,67	

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem; p-valor obtido pelo Teste Exato de Fisher

Em relação a tabela 9, apenas um indivíduo apresentou alteração na audiometria de alta frequência, com limiar auditivo acima de 25 dB NA em 16 kHz, na primeira e segunda avaliações.

5.5. Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico

A avaliação por meio dos PEATE em indivíduos com LLA foi realizada em 17 pacientes e as análises qualitativa e quantitativa encontram-se descritas nas Tabelas 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 e 20.

Na tabela 10 encontram-se os resultados obtidos na pesquisa do limiar eletrofisiológico em cinco indivíduos de três a seis anos de idade, que não condicionaram para realização da ATL, sendo em todos os casos obtido o limiar eletrofisiológico por meio do PEATE em 20 dBnNA.

Análise Qualitativa

Tabela 10- Análise qualitativa e comparativa dos resultados da pesquisa do limiar eletrofisiológico por meio do PEATE em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA (N=5), na primeira e segunda avaliações

		1ª avaliação		2ª avaliação		p-valor
		N	%	N	%	
PEATE (limiar eletrofisiológico)	Normal	5	100	5	100	>0,9999999
	Alterado	0	0	0	0	

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem; p-valor obtido pelo Teste Exato de Fisher

Tabela 11- Análise qualitativa dos resultados do PEATE (normal ou alterado) em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA (N = 11) na primeira avaliação

	Resultado	N	Porcentagem (%)
Onda I	Normal	11	100
	Alterado	0	0
Onda III	Normal	9	81,81
	Alterado	2	18,18
Onda V	Normal	11	100
	Alterado	0	0
Interpico I-III	Normal	8	72,73
	Alterado	3	27,27
Interpico III-V	Normal	10	90,91
	Alterado	1	9,09
Interpico I-V	Normal	8	72,73
	Alterado	3	27,27

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem

Tabela 12- Análise qualitativa dos resultados do PEATE (normal ou alterado) em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA (N = 11) na segunda avaliação

	Resultado	N	Porcentagem (%)
Onda I	Normal	11	100
	Alterado	0	0
Onda III	Normal	7	63,64
	Alterado	4	36,36
Onda V	Normal	11	100
	Alterado	0	0
Interpico I-III	Normal	8	72,73
	Alterado	3	27,27
Interpico III-V	Normal	10	90,91
	Alterado	1	9,09
Interpico I-V	Normal	7	63,64
	Alterado	4	36,36

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem

Tabela 13- Distribuição da ocorrência de resultados normais e alterados e tipos de alterações encontradas no PEATE, em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA, na primeira avaliação

PEATE	N	%	
Normal	6	54,55	
Alterado	5	45,45	

Tipo de alteração	TEB		TEA		Ambas	
	N	%	N	%	N	%
	3	60	2	40	0	0

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem; TEB- tronco encefálico baixo; TEA- tronco encefálico alto

Tabela 14- Distribuição da ocorrência de resultados normais e alterados e tipos de alterações encontradas no PEATE, em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA, na segunda avaliação

PEATE	N	%	
Normal	4	36,36	
Alterado	7	63,64	

Tipo de alteração	TEB		TEA		Ambas	
	N	%	N	%	N	%
	5	71,43	2	28,57	0	0

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem; TEB- tronco encefálico baixo; TEA- tronco encefálico alto

Tabela 15- Análise comparativa dos resultados do PEATE (normal ou alterado) em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA, entre a primeira e segunda avaliações

		1ª avaliação		2ª avaliação		p-valor
		N	%	N	%	
PEATE	Normal	6	54,55	4	36,36	0,3918
	Alterado	5	45,45	7	63,64	

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem; p-valor obtido pelo Teste Qui-Quadrado

Tabela 16- Análise qualitativa dos resultados do PEATE (normal ou alterado) em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA (N = 6) na primeira avaliação

	Resultado	N	Porcentagem (%)
Onda I	Normal	6	100
	Alterado	0	0
Onda III	Normal	5	83,33
	Alterado	1	16,67
Onda V	Normal	6	100
	Alterado	0	0
Interpico I-III	Normal	5	83,33
	Alterado	1	16,67
Interpico III-V	Normal	5	83,33
	Alterado	1	16,67
Interpico I-V	Normal	5	83,33
	Alterado	1	16,67

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem

Tabela 17- Análise qualitativa dos resultados do PEATE (normal ou alterado) em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA (N = 6) na segunda avaliação

	Resultado	N	Porcentagem (%)
Onda I	Normal	6	100
	Alterado	0	0
Onda III	Normal	5	83,33
	Alterado	1	16,67
Onda V	Normal	6	100
	Alterado	0	0
Interpico I-III	Normal	6	100
	Alterado	0	0
Interpico III-V	Normal	6	100
	Alterado	0	0
Interpico I-V	Normal	6	100
	Alterado	0	0

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem

Tabela 18- Distribuição da ocorrência de resultados normais e alterados e tipos de alterações encontradas no PEATE, em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA, na primeira avaliação

PEATE	N			%	
Normal	4			66,67	
Alterado	2			33,33	

Tipo de alteração	TEB		TEA		Ambas	
	N	%	N	%	N	%
	1	50	1	50	0	0

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem; TEB- tronco encefálico baixo; TEA- tronco encefálico alto

Tabela 19- Distribuição da ocorrência de resultados normais e alterados e tipos de alterações encontradas no PEATE, em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA, na segunda avaliação

PEATE	N			%	
Normal	5			83,33	
Alterado	1			16,67	

Tipo de alteração	TEB		TEA		Ambas	
	N	%	N	%	N	%
	1	100	0	0	0	0

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem; TEB- tronco encefálico baixo; TEA- tronco encefálico alto

Tabela 20- Análise comparativa dos resultados do PEATE (normal ou alterado) em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA, entre a primeira e segunda avaliações

		1ª avaliação		2ª avaliação		p-valor
		N	%	N	%	
PEATE	Normal	4	66,67	5	83,33	>0,9999999
	Alterado	2	33,33	1	16,67	

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem; p-valor obtido pelo Teste Exato de Fisher

Análise Quantitativa

Foi também realizada uma análise descritiva dos valores de latência absoluta das ondas I, III e V e dos interpicos I-III, III-V e I-V do PEATE, para

indivíduos de três a seis anos de idade e de sete a 16 anos de idade com LLA, na primeira e segunda avaliação (Tabelas 21 e 22). Optou-se por agrupar os indivíduos com LLA nas diferentes faixas etárias, tendo em vista que o padrão de normalidade esperado é o mesmo para indivíduos acima de três anos de idade.

Tabela 21- Análise descritiva dos valores de latência absoluta (em ms) das ondas I, III, V e dos interpicos (em ms) I-III, III-V, I-V do PEATE, para as orelhas direita e esquerda, em indivíduos com LLA (N=17), na primeira avaliação

	Orelha	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor ⁺
Onda I	OD	17	1,57	0,13	1,25	1,6	1,8	1,000
	OE	17	1,57	0,13	1,25	1,65	1,75	
Onda III	OD	17	3,79	0,13	3,5	3,77	4,05	0,694
	OE	17	3,80	0,12	3,63	3,77	4,1	
Onda V	OD	17	5,69	0,12	5,45	5,7	5,9	0,685
	OE	17	5,68	0,13	5,4	5,7	5,9	
Interpico I-III	OD	17	2,21	0,18	1,9	2,2	2,7	0,694
	OE	17	2,23	0,15	2	2,2	2,6	
Interpico III-V	OD	17	1,9	0,11	1,75	1,85	2,1	0,481
	OE	17	1,87	0,11	1,7	1,85	2,15	
Interpico I-V	OD	17	4,11	0,15	3,85	4,15	4,45	0,844
	OE	17	4,11	0,16	3,75	4,1	4,55	

Legenda: OD- Orelha Direita; OE- Orelha Esquerda; N- número amostral; +p-valor obtido pelo Teste ANOVA

Tabela 22- Análise descritiva dos valores de latência absoluta (em ms) das ondas I, III, V e dos interpicos (em ms) I-III, III-V, I-V do PEATE, para as orelhas direita e esquerda, em indivíduos com LLA (N=17), na segunda avaliação

	Orelha	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	P-valor ⁺
Onda I	OD	17	1,57	0,15	1,3	1,57	1,88	0,204
	OE	17	1,60	0,14	1,35	1,65	1,88	
Onda III	OD	17	3,77	0,18	3,3	3,75	4,05	0,206
	OE	17	3,83	0,17	3,5	3,85	4,22	
Onda V	OD	17	5,65	0,15	5,45	5,63	5,92	1,000
	OE	17	5,65	0,14	5,45	5,6	5,85	
Interpico I-III	OD	17	2,21	0,19	1,85	2,25	2,48	0,825
	OE	17	2,21	0,16	1,93	2,25	2,45	
Interpico III-V	OD	17	1,86	0,11	1,72	1,85	2,2	0,291
	OE	17	1,83	0,12	1,63	1,82	2,13	
Interpico I-V	OD	17	4,08	0,15	3,84	4,07	4,35	0,297
	OE	17	4,05	0,15	3,75	4,05	4,4	

Legenda: OD- Orelha Direita; OE- Orelha Esquerda; N- número amostral; +p-valor obtido pelo Teste ANOVA

5.6. Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência

A avaliação por meio dos PEALL em indivíduos com LLA foi realizada em 17 pacientes, sendo que para os indivíduos de três a seis anos de idade foi realizada apenas a pesquisa do componente P1, e para os indivíduos de sete a 16 anos de idade a pesquisa dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 dos PEALL. As análises qualitativa e quantitativa encontram-se nas Tabelas 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 e 32.

Análise Qualitativa:**Tabela 23-** Análise qualitativa dos resultados do componente P1 do PEALL (normal ou alterado) em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA (N = 11) na primeira avaliação

	Resultado	N	Porcentagem (%)
Componente P1 (1ª. avaliação)	Normal	6	54,55
	Alterado	5	45,45

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem

Tabela 24- Análise qualitativa dos resultados do componente P1 do PEALL (normal ou alterado) em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA (N = 10) na segunda avaliação

	Resultado	N	Porcentagem (%)
Componente P1 (2ª. avaliação)	Normal	3	30
	Alterado	7	70

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem

Em relação a tabela 24, na segunda avaliação do PEALL, um indivíduo não conseguiu realizar o exame, devido ao seu estado de saúde debilitado.

Tabela 25- Análise comparativa dos resultados do PEALL (normal ou alterado) em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA, entre a primeira e segunda avaliações

		1ª avaliação		2ª avaliação		p-valor
		N	%	N	%	
PEALL Componente P1	Normal	6	54,55	3	30	0,4899
	Alterado	5	45,45	7	70	

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem; p-valor obtido pelo Teste Exato de Fisher

Tabela 26- Distribuição da ocorrência dos tipos de alterações encontradas no componente P1 do PEALL, em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA, na primeira avaliação

Tipo de alteração	Aumento de latência		Ausência de resposta		Ambas	
	N	%	N	%	N	%
PEALL	5	100	0	0	0	0

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem.

Tabela 27- Distribuição da ocorrência dos tipos de alterações encontradas no componente P1 do PEALL, em indivíduos de 3 a 6 anos com LLA, na segunda avaliação

Tipo de alteração	Aumento de latência		Ausência de resposta		Ambas	
	N	%	N	%	N	%
PEALL	5	100	0	0	0	0

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem.

Nas tabelas 28 e 29 descritas abaixo encontram-se os resultados do PEALL em cinco indivíduos com idade entre sete a 16 anos, pois um indivíduo não estava apto para realizar o exame.

Tabela 28- Análise qualitativa dos resultados dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 do PEALL (normal ou alterado) em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA (N = 5) na primeira avaliação

	Resultado	N	Porcentagem (%)
P1	Normal	5	100
	Alterado	0	0
N1	Normal	5	100
	Alterado	0	0
P2	Normal	5	100
	Alterado	0	0
N2	Normal	3	60
	Alterado	2	40
P3	Normal	5	100
	Alterado	0	0

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem

Tabela 29- Análise qualitativa dos resultados dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 do PEALL (normal ou alterado) em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA (N = 5) na segunda avaliação

	Resultado	N	Porcentagem (%)
P1	Normal	5	100
	Alterado	0	0
N1	Normal	5	100
	Alterado	0	0
P2	Normal	4	80
	Alterado	1	20
N2	Normal	3	60
	Alterado	2	40
P3	Normal	5	100
	Alterado	0	0

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem

Tabela 30- Análise comparativa dos resultados do PEALL (normal ou alterado) em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA, entre a primeira e segunda avaliações

	Resultado	1ª. avaliação (N)	2ª. avaliação (N)	p-valor
P1	Normal	5	5	>0,9999999
	Alterado	0	0	
N1	Normal	5	5	>0,9999999
	Alterado	0	0	
P2	Normal	5	4	>0,9999999
	Alterado	0	1	
N2	Normal	3	3	>0,9999999
	Alterado	2	2	
P3	Normal	5	5	>0,9999999
	Alterado	0	0	

Legenda: N- Número amostral; p-valor obtido pelo Teste Exato de Fisher

Tabela 31- Distribuição da ocorrência dos tipos de alterações encontradas nos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 do PEALL, em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA, na primeira avaliação

Tipo de alteração	Aumento de latência		Ausência de resposta		Ambas	
	N	%	N	%	N	%
P1	0	0	0	0	0	0
N1	0	0	0	0	0	0
P2	0	0	0	0	0	0
N2	2	100	0	0	0	0
P3	0	0	0	0	0	0

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem

Tabela 32- Distribuição da ocorrência dos tipos de alterações encontradas nos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 do PEALL, em indivíduos de 7 a 16 anos com LLA, na segunda avaliação

Tipo de alteração	Aumento de latência		Ausência de resposta		Ambas	
	N	%	N	%	N	%
P1	0	0	0	0	0	0
N1	0	0	0	0	0	0
P2	1	100	0	0	0	0
N2	2	100	0	0	0	0
P3	0	0	0	0	0	0

Legenda: N- Número amostral; %- Porcentagem

Análise quantitativa

Foi realizada também uma análise descritiva dos valores de latência do componente P1 do PEALL para indivíduos de três a seis anos de idade com LLA (Tabelas 33 e 34) na primeira e segunda avaliações, bem como dos valores de latência dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 do PEALL para indivíduos de sete a 16 anos de idade com LLA (Tabelas 35 e 36) na primeira e segunda avaliações.

Tabela 33- Análise descritiva dos valores de latência (em ms) do componente P1 do PEALL, para as orelhas direita e esquerda, em indivíduos de 3 a 6 anos de idade com LLA (N=11), na primeira avaliação

Latência PEALL	Orelha	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor*
P1	OD	11	69,45	25,73	26	69	113	0,890
	OE	11	70,18	19,79	37	72	98	

Legenda: OD- Orelha Direita; OE- Orelha Esquerda; N- número amostral; + p-valor obtido pelo Teste ANOVA

Tabela 34- Análise descritiva dos valores de latência (em ms) do componente P1 do PEALL, para as orelhas direita e esquerda, em indivíduos de 3 a 6 anos de idade com LLA (N=11), na segunda avaliação

Latência PEALL	Orelha	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor*
P1	OD	11	94,7	28,46	37	105,5	120	0,594
	OE	11	88,6	26,82	34	96	118	

Legenda: OD- Orelha Direita; OE- Orelha Esquerda; N- número amostral; + p-valor obtido pelo Teste ANOVA

Tabela 35- Análise descritiva dos valores de latência (em ms) dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 do PEALL, para as orelhas direita e esquerda, em indivíduos de 7 a 16 anos de idade com LLA (N=5), na primeira avaliação

Latência PEALL	Orelha	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor*
P1	OD	05	57,4	11,5	40	56	68	0,311
	OE	05	65,4	9,96	53	68	75	
N1	OD	05	93,13	13,84	80	95	113	0,316
	OE	05	100,6	14,5	95	102	106	
P2	OD	05	160,2	21,05	137	157	193	0,894
	OE	05	160,8	19,12	142	157	190	
N2	OD	05	234,4	43,25	200	209	296	0,925
	OE	05	223,8	52,35	175	213	293	
P3	OD	05	325,6	15,07	301	328	340	1,000
	OE	05	325,8	27,03	286	333	357	

Legenda: OD- Orelha Direita; OE- Orelha Esquerda; N- número amostral; + p- valor obtido pelo Teste ANOVA

Tabela 36- Análise descritiva dos valores de latência (em ms) dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 do PEALL, para as orelhas direita e esquerda, em indivíduos de 7 a 16 anos de idade com LLA (N=5), na segunda avaliação

Latência PEALL	Orelha	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor*
P1	OD	05	58,2	11,96	40	57	70	0,147
	OE	05	69,4	8,79	57	69	80	
N1	OD	05	100,8	16,2	80	98	124	0,925
	OE	05	101,6	7,36	95	100	112	
P2	OD	05	168	26,42	145	160	212	0,262
	OE	05	174,6	24,03	148	168	213	
N2	OD	05	222,4	25,64	205	209	265	0,210
	OE	05	231,8	39,3	203	213	299	
P3	OD	05	328	14,88	303	335	340	1,000
	OE	05	327,8	24,25	286	334	348	

Legenda: OD- Orelha Direita; OE- Orelha Esquerda; N- número amostral; + p- valor obtido pelo Teste ANOVA

5.7. Comparação dos resultados obtidos na primeira e segunda avaliações

A seguir, foi elaborado dois quadros resumo dos resultados encontrados (normal e alterado) nos diversos procedimentos realizados, em indivíduos com LLA de três a seis anos e de sete a 16 anos de idade (Quadros 3 e 4), na primeira e segunda avaliações.

Quadro 3- Resumo dos resultados encontrados na primeira e segunda avaliações de indivíduos de 3 a 6 anos de idade com LLA

PRIMEIRA AVALIAÇÃO											
Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ATL	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
LOGO	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CT	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
RA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PEATE limiar	-	-	X	X	X	X	-	-	-	-	X
PEATE latências	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PEALL latências	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SEGUNDA AVALIAÇÃO											
Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ATL	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
LOGO	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CT	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
RA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PEATE limiar	-	-	X	X	X	X	-	X	-	-	-
PEATE latências	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PEALL latências	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Legenda: ATL- Audiometria Tonal Limiar; Logo- Logoaudiometria; CT- Curva Timpanométrica; RA- Reflexo Acústico; PEATE- Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico; A- Alterado; N- Normal; NA- Não Avaliado.

Quadro 4- Resumo dos resultados encontrados na primeira e segunda avaliações de indivíduos de 7 a 16 anos de idade com LLA

PRIMEIRA AVALIAÇÃO						
Paciente	1	2	3	4	5	6
ATL	X	X	X	X	X	X
LOGO	X	X	X	X	X	X
CT	X	X	X	X	X	X
RA	X	X	X	X	X	X
AF	X	X	X	X	X	X
PEATE latências	X	X	X	X	X	X
PEALL latências	X	X	X	X	X	-
SEGUNDA AVALIAÇÃO						
Paciente	1	2	3	4	5	6
ATL	X	X	X	X	X	X
LOGO	X	X	X	X	X	X
CT	X	X	X	X	X	X
RA	X	X	X	X	X	X
AF	X	X	X	X	X	X
PEATE latências	X	X	X	X	X	X
PEALL latências	X	X	X	X	X	-

Legenda: ATL- Audiometria Tonal Limiar; Logo- Logaudiometria; CT- Curva Timpanométrica; RA- Reflexo Acústico; PEATE- Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico; A- Alterado; N- Normal; NA- Não Avaliado.

Discussão

6. DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi caracterizar a via auditiva periférica e central em indivíduos com leucemia linfóide aguda e comparar os resultados das avaliações antes e durante o tratamento quimioterápico.

Nesta pesquisa, verificou-se o funcionamento do sistema auditivo da forma mais abrangente possível, possibilitando a realização de inferências inter e intra-testes pela associação dos resultados encontrados, promovendo melhor elucidação acerca dos casos avaliados.

6.1. Caracterização da amostra

Foram avaliados um total de 17 indivíduos com LLA, sendo sete indivíduos do sexo masculino e 10 do sexo feminino, com média de idade de 7,2 anos (Tabela 1). Segundo a literatura, sua incidência é maior entre crianças de dois a cinco anos, e mais comum em crianças brancas, e do gênero masculino (Pedrosa e Lins, 2002; INCA, 2008; Cazé et al., 2010; Nehmy et al., 2011; Inaba e Puci, 2021), porém a pandemia de COVID-19 impactou negativamente na convocação de novos pacientes, e em continuar avaliando pacientes que já faziam parte da pesquisa, principalmente por se tratar de uma população de risco, que não poderia se expor ao COVID-19.

6.2. Audiometria tonal limiar e vocal

Dentre os 17 indivíduos avaliados, de três a seis anos, seis indivíduos realizaram a audiometria tonal e vocal e dos indivíduos de sete a 16 anos, seis indivíduos realizaram a audiometria tonal e vocal, e todos com resultados

normais tanto na primeira avaliação quanto na segunda avaliação, conforme Tabelas 2 e 3.

Tais resultados podem ser justificados pelo fato dos pacientes com LLA, não fazerem uso de cisplatina ou carboplatina; como diz a literatura especializada os medicamentos utilizados em seu tratamento quimioterápico incluem prednisona, vincristina, L-asparaginase, daunorrubicina, ciclofosfamida, citarabina, 6-Mercaptopurina, metotrexato, dexametasona, doxorrubicina, etc (Pedrosa e Lins, 2002; Hamerschlak, 2008; Cazé et al., 2010; Inaba e Pui, 2021).

Sabe-se que a cisplatina e carboplatina são agentes quimioterápicos ototóxicos derivados do grupo da platina, que são considerados os mais devastadores para a audição, causando perda auditiva, alteração da sensibilidade da audição, e perdas auditivas irreversíveis (Schweitzer, 1993; Dishtchekenian, 2000; Garcia, 2003; Landier, 2016; Oliveira et al., 2016; Chaibakhsh et al., 2018).

Os dados do PEATE serão discutidos mais a frente, entretanto, vale ressaltar que cinco indivíduos realizaram pesquisa de limiar eletrofisiológico, por não estarem em condições de colaborar para realização da audiometria tonal liminar, apresentando fadiga, cansaço, sono excessivo, sendo que muitas vezes eram trazidos diretamente da enfermaria.

6.3. Medidas de imitância acústica

A timpanometria foi realizada em todos os 17 pacientes incluídos no estudo. No que diz respeito aos indivíduos de três a seis anos, na segunda avaliação, dois indivíduos apresentaram alteração (18,18%) observada na tabela 4. A alteração encontrada foi a curva timpanométrica do tipo C, num

mesmo indivíduo as duas orelhas encontravam-se alteradas, e em outro indivíduo apenas a orelha direita encontrava-se alterada (Tabela 5).

De acordo com a literatura, 22,3% dos indivíduos submetidos à quimioterapia possuem queixa de otite e 13,8% de infecção de vias aéreas superiores (Silva et al., 2007).

Em relação aos indivíduos de sete a 16 anos, tanto na primeira quanto na segunda avaliação, todos obtiveram resultados normais (Tabela 6).

Nas Tabelas 7 e 8 estão presentes os dados da pesquisa do reflexo acústico em indivíduos de três a seis e sete a 16 anos respectivamente, e apenas um indivíduo, em cada faixa etária e na primeira avaliação, apresentou reflexo ausente.

6.4. Audiometria de Altas Frequências

A AAF foi realizada em indivíduos maiores de sete anos, sendo que o mesmo indivíduo apresentou alteração tanto na primeira quanto na segunda avaliação (Tabela 9). Na primeira avaliação apresentou limiar acima do esperado na frequência de 16 kHz na OE, já na segunda avaliação, apresentou limiar acima do esperado na mesma frequência de 16 kHz em ambas as orelhas. Utilizou-se como referência os valores propostos no estudo de Geyer et al. (2014), ou seja, limiares em até 25 dB NA conforme estudos prévios em indivíduos considerados audiologicamente normais (Pedalini et al., 2000; Carvalho, 2007).

Sabe-se que pacientes submetidos ao uso de medicamentos ototóxicos durante o tratamento quimioterápico, tem maiores chances de apresentar perda auditiva em altas frequências, fazendo com que ocorra alterações na porção basal da cóclea, podendo evoluir para a porção apical da cóclea (Lacerda,

1976; Jacob et al., 2006; Liberman et al., 2012; Oliveira et al., 2016; Paken et al., 2017; Chaibakhsh et al., 2018), assim como foi observado no estudo de Korinthenberg e Igel (1990), que de um total de 26 pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico, cinco deles apresentaram perda auditiva nas altas frequências.

Em outro estudo, Garcia et al. (2003) submeteram 13 sujeitos, com osteosarcoma à audiometria tonal (250 a 18.000 Hz), em cinco momentos diferentes, após a dose de cisplatina. Os autores observaram que 100% dos pacientes apresentaram perda auditiva nas altas frequências.

Damian et al. (2017) realizaram, em seu estudo, avaliação audiológica básica, AAF (10, 12 e 14 kHz), e outros testes audiológicos, em seis sujeitos submetidos à quimioterapia com carboplatina, e observaram uma piora nos limiares auditivos dos indivíduos, especificamente nas frequências altas.

Mais uma vez, vale ressaltar que nos indivíduos com LLA, submetidos ao tratamento quimioterápico, não se utiliza derivados de platina, o que pode justificar o fato não ter sido observada uma grande porcentagem de alteração nas altas frequências, no presente estudo.

6.5. Potencial evocado auditivo de tronco encefálico

A pesquisa de limiar eletrofisiológico por meio do PEATE foi feita em cinco indivíduos que não estavam aptos a realizar a audiometria tonal limiar, por motivos de fadiga, cansaço, sono excessivo, muitas vezes eram trazidos diretamente da enfermaria, e não estavam em condições de colaborar para obter um resultado confiável na audiometria. Dessa maneira, optou-se por fazer o limiar eletrofisiológico, uma vez que o paciente não precisa responder aos estímulos auditivos solicitados.

Na Tabela 10 evidencia-se que, dos cinco pacientes de três a seis anos de idade que foram submetidos à pesquisa de limiar eletrofisiológico, todos obtiveram resultados considerados normais, ou seja, limiar eletrofisiológico em 20 dBnNA.

Ao verificar os resultados obtidos no PEATE integridade da via auditiva, foram avaliados 11 indivíduos na faixa etária de três a seis anos e, independentemente dos parâmetros analisados, na primeira avaliação foi possível observar alteração dos valores de latência em cinco deles (45,45%), e na segunda avaliação foi possível observar alteração dos valores de latência em sete deles (63,64%) (Tabelas 13 e 14).

Na primeira avaliação (Tabela 11), as alterações encontradas no PEATE integridade da via auditiva foram: aumento da latência absoluta da onda III (dois indivíduos - 18,18%) e, quanto aos interpicos, observou-se alteração do interpico I-III (três indivíduos - 27,27%), interpico III-V (um indivíduo - 9,09%) e interpico I-V (três indivíduos - 27,27%).

Na segunda avaliação (Tabela 12), as alterações encontradas no PEATE integridade da via auditiva foram: aumento da latência absoluta da onda III (quatro indivíduos – 36,36%), e quanto aos interpicos, observou-se alteração do interpico I-III (três indivíduos - 27,27%), interpico III-V (um indivíduo - 9,09%) e interpico I-V (quatro indivíduos – 36,36%).

Quando aos tipos de alterações encontradas na primeira avaliação, dos cinco indivíduos de três a seis anos de idade com resultados alterados, três foram classificados com alteração de TEB (60%) e dois com alteração de TEA (40%) (Tabela 13). Por sua vez, na segunda avaliação, dos sete indivíduos de três a seis anos de idade com resultados alterados, cinco foram classificados

com alteração de TEB (71,43%) e dois com alteração de TEA (28,57%) (Tabela 14).

Na Tabela 15, ao comparar os resultados do PEATE entre a primeira e segunda avaliações, pode-se verificar que o número de pacientes com resultado normal diminuiu, e conseqüentemente o número de pacientes com resultado alterado aumentou, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre a primeira e segunda avaliações em relação à ocorrência de resultados normais e alterados.

Ao verificar os resultados obtidos no PEATE integridade da via auditiva, foram avaliados seis indivíduos na faixa etária de sete a 16 anos, e independentemente dos parâmetros analisados, na primeira avaliação foi possível observar alteração dos valores de latência em dois deles (33,33%), e na segunda avaliação foi possível observar alteração dos valores de latência em um deles (16,67%) (Tabelas 18 e 19).

Na primeira avaliação (Tabela 16), as alterações encontradas no PEATE integridade da via auditiva foram: aumento da latência absoluta da onda III (um indivíduo - 16,67%), e quanto aos interpicos observou-se alteração do interpico I-III (um indivíduo - 16,67%), interpico III-V (um indivíduo - 16,67%), e interpico I-V (um indivíduo - 16,67%).

Na segunda avaliação (Tabela 17), a alteração encontrada no PEATE integridade da via auditiva foi: aumento da latência absoluta da onda III (um indivíduo - 16,67%).

Quando aos tipos de alterações encontradas na primeira avaliação para os indivíduos da faixa etária sete a 16 anos, dos dois indivíduos com resultados alterados, um foi classificado com alteração de TEB (50%) e um com alteração de TEA (50%) (Tabela 18). Por sua vez na segunda avaliação, o único

indivíduo com resultado alterado foi classificado com alteração de TEB (Tabela 19).

Na Tabela 20, ao comparar os resultados do PEATE entre a primeira e segunda avaliações, pode-se verificar que o número de pacientes com resultado normal aumentou, e conseqüentemente o número de pacientes com resultado alterado diminuiu, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre a primeira e segunda avaliações em relação à ocorrência de resultados normais e alterados.

Nas Tabelas 21 e 22 foi realizada a análise descritiva dos valores das latências absolutas das ondas I, III e V e dos interpicos I-III, III-V e I-V do PEATE, para os indivíduos de três a seis anos e de sete a 16 anos, respectivamente. Optou-se por agrupar os indivíduos com LLA nas diferentes faixas etárias, tendo em vista que o padrão de normalidade esperado é o mesmo para os indivíduos de três anos de idade.

Na Tabela 21 encontram-se especificados os valores médios de latência das ondas I, III e V e dos interpicos I-III, III-V e I-V obtidos para as orelhas direita e esquerda na primeira avaliação, e na Tabela 22 os valores médios obtidos na segunda avaliação, sendo que não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre as orelhas direita e esquerda nas duas avaliações realizadas.

A partir da comparação da ocorrência de resultados normais e alterados no PEATE, entre as faixas etárias de três a seis anos e de sete a 16 anos (Tabelas 15 e 20 respectivamente), foi possível verificar que, na primeira avaliação, a faixa etária de três a seis anos apresentou maior porcentagem de resultados alterados (45,45%) quando comparado com a faixa etária de sete a 16 anos (33,33%). Por sua vez, na segunda avaliação, esta diferença foi mais

evidente, ou seja, a faixa etária de três a seis anos apresentou maior porcentagem de resultados alterados (63,64%) quando comparado com a faixa etária de sete a 16 anos (16,67%).

Na literatura são escassos os estudos que descreveram a análise da integridade da via auditiva em tronco encefálico de indivíduos com LLA submetidos à quimioterapia. No estudo de Krocicka et al. (2006) foram avaliadas crianças com LLA após terminarem o tratamento quimioterápico, utilizando também o PEATE, sendo que 22,4% dos pacientes apresentaram algum tipo de alteração: um paciente foi detectado com aumento da latência da onda V e interpicos I-III e III-V, outro foi detectado aumento do interpicos I-III e I-V, e outros dois foi detectado apenas o aumento do interpico I-III. Nossos achados corroboram com os obtidos no estudo citado, levando-se em consideração a presença de alterações na via auditiva em tronco encefálico em indivíduos com LLA submetidos a tratamento quimioterápico.

Os resultados do presente estudo concordam também com os obtidos no estudo de Leite et al. (2020), que investigando a via auditiva no tronco encefálico de crianças com LLA submetidas à quimioterapia (vias intravenosa e intratecal), observaram que das 14 crianças com limiares auditivos normais, 35,71% apresentaram alteração no PEATE, com predomínio de comprometimento de via auditiva em tronco encefálico baixo. Desta forma, os autores puderam concluir que crianças com LLA submetidas à quimioterapia apresentam comprometimento na via auditiva em tronco encefálico, com predomínio em tronco encefálico baixo.

Hansen et al. (1989) estudaram 30 pacientes tratados por tumores malignos sólidos com cisplatina, bleomicina e vimblastina, e um total de 22 pacientes tiveram perda auditiva (73%), e no PEATE encontraram aumento do

interpico I-V, que foi estatisticamente significativa quando comparado à população normal. Sugeriu-se, então, que a toxicidade dos medicamentos quimioterápicos poderia atingir também a via auditiva central, denominando-os também de neurotóxicos.

Assim como no presente estudo, Viana et al. (2012) encontraram quatro orelhas com aumento no interpico I-III e duas orelhas no interpico III-V e nenhuma no interpico I-V do PEATE. Sendo assim, 16,6% das orelhas direitas e 33,33% das orelhas esquerdas tiveram alterações nos interpicos. Tais resultados sugerem que os medicamentos quimioterápicos podem ser neurotóxicos e ototóxicos para a via auditiva central.

Além disso, esses resultados corroboram os achados de Lauretis et al. (1999), que afirmaram a eficácia do PEATE na detecção precoce de alterações auditivas, pois verificou-se atraso nos interpicos I-III (três indivíduos para orelha direita e 10 indivíduos para a esquerda); atraso no interpico III-V (um em cada orelha) e atraso no interpico I-V (em cinco orelhas direitas e sete orelhas esquerdas). Ressalta-se que, neste estudo, os indivíduos fizeram uso de carboplatina e cisplatina.

Portanto, tanto o presente estudo como os estudos supracitados sugerem que os medicamentos quimioterápicos podem ser ototóxicos e neurotóxicos, comprometendo tanto a via auditiva periférica como a via auditiva central.

6.6. Potenciais Evocados Auditivos de Longa Latência

No que tange os PEALL, a avaliação foi realizada em 17 indivíduos, sendo que para faixa etária de três a seis anos foi realizada apenas a pesquisa do componente P1, e para os indivíduos de sete a 16 anos foi feita a pesquisa dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3.

Nas Tabelas 23 e 24 observou-se os resultados do componente P1 em indivíduos de três a seis anos na primeira e segunda avaliações. Dos 11 pacientes da primeira avaliação, cinco obtiveram resultado alterado (45,45%), sendo que o tipo de alteração predominante foi o aumento de latência (Tabela 26). Já na segunda avaliação, dos 10 pacientes avaliados, sete obtiveram resultado alterado (70%), sendo que o tipo de alteração que ocorreu foi também o aumento de latência (Tabela 27). É válido ressaltar que na segunda avaliação, um indivíduo não conseguiu realizar o exame, devido ao seu estado de saúde debilitado.

Ao comparar os resultados do componente P1 na primeira e segunda avaliações, observa-se que a quantidade de indivíduos de três a seis anos de idade com resultado alterado é maior na segunda avaliação (Tabela 25), porém sem diferença estatisticamente significativa entre as avaliações.

No que diz respeito aos componentes P1, N1, P2, N2 e P3, o exame foi realizado nos indivíduos da faixa etária de sete a 16 anos na primeira avaliação (Tabela 28) e segunda avaliação (Tabela 29). Um total de cinco indivíduos realizaram o PEALL, pois um indivíduo não conseguiu realizar o exame devido ao seu estado de saúde debilitado. Na primeira avaliação, dois indivíduos tiveram resultado alterado (40%) para o componente N2, sendo que o tipo de alteração encontrada foi o aumento de latência (Tabela 31). Na segunda avaliação, um indivíduo obteve resultado alterado (20%) para o componente P2, e dois indivíduos apresentaram resultado alterado para o componente N2 (40%), sendo que o tipo de alteração encontrada em ambos os componentes foi o aumento de latência (Tabela 32). Ressalta-se que o mesmo indivíduo, da primeira avaliação, que obteve resultado alterado para o componente N2,

obteve também resultado alterado para o componente P2 na segunda avaliação.

Ao comparar os resultados dos componentes P1, N1, P2, N2 e P3 na primeira e segunda avaliações em indivíduos de sete a 16 anos de idade (Tabela 30), observa-se uma maior quantidade de componentes alterados na segunda avaliação quando comparado com a primeira avaliação, porém sem diferenças estatisticamente significantes entre as avaliações. Cabe aqui ressaltar que, na primeira avaliação, todos os resultados estavam normais para todos os componentes do PEALL.

No presente estudo, o componente P1 foi o que mais apresentou comprometimento para a faixa etária de três a seis anos, e os componentes P2 e N2 foram os que mais apresentaram comprometimento para a faixa etária de sete a 16 anos, no que diz respeito ao PEALL. Acredita-se que este comprometimento cortical possa ser decorrente da neurotoxicidade das drogas quimioterápicas, visto que estes medicamentos não diferenciam células normais e células cancerígenas (Alcoser e Rodgers, 2003), ocasionando um déficit na velocidade de processamento do estímulo acústico, observado pelo atraso na latência dos componentes P2 e N2.

Brace et al. (2019), avaliaram o componente P1 de oito crianças que sobreviveram a LLA, com idade entre cinco e 11 anos, e realizaram o exame com média de 63 dias após o término da quimioterapia (intervalo de 22-267 dias). Como resultado encontraram a latência de P1 dentro da normalidade para a idade, porém com a amplitude de P1 reduzida, o que sugere uma deficiência no processamento sensorial.

De modo geral, os resultados do atual trabalho com os demais, são consistentes com o conjunto de dados sobre pacientes com LLA adquirida na

infância, evidenciando déficits no pós-tratamento quimioterápico em vários domínios da cognição (Williams et al., 2016).

Levando-se em consideração que o N2 é um potencial endógeno que sofre influência de eventos intrínsecos, como a percepção e a cognição (McPherson, 1996), os achados do N2 podem sugerir que alterações na percepção e cognição já estejam ocorrendo, sendo visualizadas primeiramente pelo componente N2 e podendo, futuramente, ser visualizada pelo componente P300, justificando assim o fato do N2 ser o componente do PEALL com maior porcentagem de resultados alterados na presente pesquisa.

Outro fator que também deve ser levado em consideração e que pode ter comprometido a região cortical na segunda avaliação é que os indivíduos deste estudo apresentam LLA, sendo que além da quimioterapia com o uso de medicamentos via intravenosa, a quimioterapia intratecal pode ser necessária, levando o medicamento para todo sistema nervoso central, o que poderia ocasionar alterações irreversíveis neste sistema pela neurotoxicidade, podendo causar distúrbios na transmissão central dos estímulos acústicos.

Os sobreviventes da LLA apresentam uma taxa aumentada de déficits na memória de trabalho e na função executiva, levando a um prejuízo no desempenho escolar, e conseqüentemente afetando a qualidade de vida (Cole et al., 2013).

Em um estudo recente, Krocza et al (2022), analisaram as respostas do P300 em 136 indivíduos que sobreviveram a LLA, sendo encontrada aumento de latência em 36 (26,5%) dos pacientes independentemente do protocolo utilizado na quimioterapia. Os autores ressaltam a importância dos potenciais endógenos como uma ferramenta útil na detecção de alterações cognitivas

subclínicas em pacientes que sobreviveram a LLA, uma vez que a quimioterapia causa danos ao SNC.

É válido lembrar que o cérebro é protegido pela barreira hematoencefálica, e para que se obtenha concentrações adequadas de medicamento quimioterápicos no SNC, altas dosagens são utilizadas juntamente com a quimioterapia intratecal, que causa danos cerebrais (Krocza et al., 2022).

Portanto, os efeitos ototóxico e neurotóxico dos quimioterápicos podem ocorrer por duas vias: a via hematogênica (intravenosa) atingindo cóclea e posteriormente a transdução nervosa, e a via intratecal. O estudo de Korinthenberg et al. (1990) enfatiza que as alterações auditivas centrais em pacientes com LLA podem ser causadas tanto pela doença em si como por efeitos neurotóxicos dos quimioterápicos.

Sendo assim, e conforme mencionado anteriormente, sabe-se que, com o avanço da doença (LLA) pode ocorrer a proliferação de células cancerígenas (neoplásicas) nas meninges, ocasionando a infiltração no sistema nervoso central. Neste caso, o exame do líquido cefalorraquidiano com a pesquisa de células neoplásicas torna-se necessário, e em caso positivo é sugestivo de infiltração do sistema nervoso central.

Ressalta-se que todos os indivíduos da presente pesquisa, antes da segunda avaliação audiológica e próxima a esta, realizaram o exame de líquido, e todos apresentaram resultado negativo para pesquisa de células neoplásicas, indicando que não ocorreu infiltração no sistema nervoso central pela doença.

Sendo assim, tais resultados reafirmam a hipótese de que as alterações observadas nos potenciais evocados auditivos sejam decorrentes da neurotoxicidade pelo uso de determinados medicamentos, e não decorrentes

do avanço da doença. Tal fato concorda com os obtidos no estudo de Leite et al. (2020), que investigando a via auditiva no tronco encefálico de crianças com LLA submetidas à quimioterapia (via intravenosa e intratecal), observaram que 80% das crianças com alteração no PEATE haviam feito uso do metotrexato via intratecal a menos de 30 dias, e que 40% tinham as maiores doses acumulativas de metotrexato por via endovenosa.

O medicamento quimioterápico metotrexato (MTX) é essencial no tratamento da LLA, que além de proporcionar um controle sistêmico da leucemia, é crucial para a profilaxia e tratamento do SNC (Bhojwani et al., 2014). No entanto, o MTX pode causar neurotoxicidade aguda, subaguda e a longo prazo (Rubnitz et al., 1998; Inaba et al., 2008, Pannu, 2019). A neurotoxicidade subaguda ocorre de dois a 14 dias após uma dosagem baixa e prolongada pela via oral, ou uma dosagem alta pela via intratecal (Bhojwani et al., 2014).

Ahles e Saykin (2007) demonstraram que os efeitos neurotóxicos da quimioterapia podem levar a alterações cognitivas, uma vez que a relação entre quimioterapia e perda da função cognitiva pode persistir entre 17 e 34% dos pacientes a longo prazo. As funções cognitivas que podem ser acometidas são: memória, raciocínio, atenção, aprendizado, imaginação, linguagem, cálculo e habilidades espaços visuais (Brezden et al., 2000).

Outros estudos sugerem que 50% a 70% dos pacientes pediátricos de LLA podem sofrer déficits a longo prazo na atenção, memória de trabalho e função executiva (Hearps et al., 2017). Infelizmente, esses prejuízos podem persistir até a idade adulta.

Cole et al. (2013), realizou um estudo em ratos, o qual revelou que o uso do medicamento memantina, reduz a incidência de déficits cognitivos (déficits

no reconhecimento visual e na memória espacial) quando utilizado o MTX via intratecal.

Em seu estudo, Pannu (2019) enfatizou a importância do monitoramento regular do MTX, devido aos seus diversos efeitos adversos, por meio da observação clínica regular do paciente, e monitoramento laboratorial para reconhecer rapidamente quando ocorrer uma *overdose* do MTX logo em fase inicial, e assim evitar problemas maiores, dentre eles os auditivos.

6.7. Comentários finais

Em síntese, poucas pesquisas investigaram a via auditiva periférica e central em indivíduos com LLA e tampouco avaliaram o sistema auditivo dessa população de maneira completa.

A grande maioria dos estudos realizados estudaram medicamentos derivados da platina, predominantemente carboplatina e cisplatina, e avaliaram apenas a via auditiva periférica, por meio da audiometria tonal liminar e audiometria de altas frequências.

Os resultados encontrados no presente estudo sugerem que o uso de quimioterápicos utilizados nos protocolos da LLA podem ocasionar comprometimento da via auditiva central, tendo em vista a neurotoxicidade e ototoxicidade provocadas pelo uso destes medicamentos.

Torna-se necessário repensar e estabelecer melhor os procedimentos audiológicos para essa população, pois apenas pacientes que fazem uso dos derivados de platina são encaminhados para os serviços de audiologia, a fim de fazer um acompanhamento auditivo.

Ademais, por se tratar de uma população de risco, que muitas vezes se encontra em situação enferma e debilitada impossibilitando a realização da

ATL, os exames objetivos como as MIA (verificação da orelha média), PEATE (pesquisa da integridade da via auditiva e do limiar eletrofisiológico), e PEALL seriam benéficos para os indivíduos com LLA, ainda mais por se tratar de uma doença que acomete pacientes numa faixa etária menor.

Dessa forma, o monitoramento da via auditiva, tanto periférica quanto central, nesta população, torna-se de extrema importância.

Conclusão

7. CONCLUSÃO

No estudo longitudinal da via auditiva periférica e central de indivíduos com leucemia linfóide aguda foi possível concluir que:

- Crianças de três a seis anos de idade com LLA apresentam predominantemente:
 - audição normal na ATL;
 - resultados normais na timpanometria e pesquisa do reflexo acústico;
 - alterações no PEATE na primeira e segunda avaliações, com predomínio de alterações na via auditiva em TEB, e aumento da ocorrência de resultados alterados na segunda avaliação;
 - alterações no componente P1 do PEALL na primeira e segunda avaliações caracterizadas por aumento de latência, e aumento da ocorrência de resultados alterados na segunda avaliação.
- Crianças de sete a 16 anos de idade com LLA apresentam predominantemente:
 - audição normal na ATL;
 - resultados normais na timpanometria e pesquisa do reflexo acústico;
 - resultados normais na audiometria de altas frequências;
 - resultados predominantemente normais no PEATE na primeira e segunda avaliações, sendo as alterações observadas na via auditiva em TEB e em TEA;

-
- alterações no componente N2 do PEALL na primeira avaliação e nos componentes P2 e N2 do PEALL na segunda avaliação caracterizadas por aumento de latência.

Referências Bibliográficas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alain C, Tremblay KL, Korczak P. Speech Evoked Potentials in assessing central auditory processing. *J Am Acad Audiol*. 2007;18:53-89.
2. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(3):192-201.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–405.
4. Asato R, Akiyama Y, Ito M, Kubota M, Okumura R, Miki Y, et al. Nuclear magnetic resonance abnormalities of the cerebral white matter in children with acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma during and after central nervous system prophylactic treatment with intrathecal methotrexate. *Cancer*. 1992;70(7):1997-2004.
5. Béné MC, Nebe T, Bettelheim P, Buldini B, Bumbea H, Kern W, et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia*. 2011;25(4):567–74.
6. BIAP – Bureau International d’audio Phonologie. BIAP recommendation n° 02/1: Audiometric classification for hearing impairment. <http://www.biap.org>.
7. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, Yang JJ, Khan RB, Panetta JC, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2014;32(9):949–59.
8. Brezden CB, Phillips KA, Abdoell M, Bunston T, Tannock IF. Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18(14):2695-701.
9. Brace KM, Lee WW, Cole PD, Sussman ES. Childhood leukemia survivors exhibit deficiencies in sensory and cognitive processes, as reflected by event-related brain potentials after completion of curative chemotherapy: A preliminary investigation. *Jornal de neuropsicologia clínica e experimental*. 2019;41(8):814-31.
10. Board, PDQ. Pediatric Treatment Editorial. Childhood acute lymphoblastic leukemia treatment (PDQ®). In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. National Cancer Institute (US), 2019.
11. Burkard RF, Don M. The Auditory Brainstem Response. In: Burkard RF, Don M, Eggermont JJ. *Auditory Evoked Potentials Basic Principles and*

-
- Clinical Application. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. Cap, 11; 229-53.
12. Bussab WO, Morettin PA. Estatística Básica (6ª ed). São Paulo: Saraiva. 2010.
 13. Carneiro FM, Silva LCP, Cruz RA. Manifestações gerais das leucemias agudas na infância. Aspectos básicos para o conhecimento do cirurgião-dentista. *Arq Bras Odontol* 2007;3(2):129-45.
 14. Carvalho RMM, Koga MC, Carvalho M, Ishida IM. Limiões auditivos para altas frequências em adultos sem queixa auditiva. *Acta AWHO*. 2007;21(1): 62-6.
 15. Cazé MA, Bueno D, Santos MEF. Estudo referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil. *Rev Hosp Clin Porto Alegre*. 2010;30(1):5-12.
 16. Chaibakhsh S, Zayeri F, Baghestani AR, Bakhshandeh M, Aghamiri SMR, Safari AH. The effect of radiation therapy on hearing loss in patients with head and neck cancer. *Int J Cancer Manag*. 2018;11(4):e10421.
 17. Cole PD, Vijayanathan V, Ali NF, Wagshul ME, Tanenbaum EJ, Price J, et al. Memantine protects rats treated with intrathecal methotrexate from developing spatial memory deficits. *Clin Cancer Res*. 2013;19:4446-54.
 18. Costa JC, Buss CH. Análise de prontuários de pacientes oncológicos quanto ao monitoramento auditivo. *Rev. CEFAC*. 2009;11(2):323-30.
 19. Costa TC, Lopes M, Anjos ACY, Zago MMF. Neuropatia periférica induzida pela quimioterapia: revisão integrativa da literatura. *Rev Esc Enferm USP*. 2015;49(2):335-45.
 20. Damian PI, Valverde TA, Guimarães DP, Gil D. Monitoramento auditivo em adultos submetidos à quimioterapia com carboplatina. *Distúrb. Comum*. 2017;29(3):438-47.
 21. Dishtchekian A, Iório MCM, Petrilli AS, Azevedo MF. Monitorização Auditiva na Ototoxicidade. In: Barros APB, Arakawa L, Tonini MD, Carvalho VA. *Fonoaudiologia em Cancerologia*. Fundação Oncocentro de São Paulo – Comitê de Fonoaudiologia em Cancerologia; 2000:260-9.
 22. Duarte JL, Alvarenga KF, Banhara CA, Melo ADP, Sás RM, Costa-Filho OA. Potencial evocado auditivo de longa latência-P300 em indivíduos normais: valor do registro simultâneo em Fz e Cz. *Rev. Bras. Otorrinolaringol*. 2009;75(2):231-6.

-
23. Druss JG. Aural manifestations of leukemia. *Arch Otolaryngol.* 1945;42:267-74.
 24. Durante AS, Dhar S. Mecanismos Fisiológicos Subjacentes à Geração de Emissões Otoacústicas. In: Boéchat EM, Menezes PL, Couto CM, Frizzo ACF, Scharlach RC, Anastasio ART. *Tratado de Aduiologia.* 2ª Edição. Editora Santos. Rio de Janeiro. 2015. p.95-9.
 25. Evans WE, Stewart CF, Hutson PR, Cairnes DA, Bowman WP, Yee GC, et al. Disposition of intermediate-dose methotrexate in children with acute lymphocytic leukemia: *Drug Intell Clin Pharm.* 1982;16(11):839–42.
 26. Falcão RP, Rego EM. Leucemia Linfoide aguda em adultos e crianças: Características morfológicas e imunofenotípicas. *Serie Monograficas da Escola Brasileira de Hematologia.* 2002;9:25-35.
 27. Farias MG, Castro SM. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfoides agudas. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 2004;40(2):91-8.
 28. Field A. *Discovering statistics using IBM SPSS statistics (5th ed.).* Sage Publications. 2018. p. 816.
 29. Freeman AI, Weinberg V, Brecher ML, Jones B, Glicksman AS, Sinks LF, et al. Comparison of intermediate-dose methotrexate with cranial irradiation for the post-induction treatment of acute lymphocytic leukemia in children. *N Engl J Med.* 1983;308(9):477–84.
 30. Garcia AP, Iorio MCM, Petrilli AS. Monitoramento da audição de pacientes expostos à cisplatina. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003;69(2):215-21.
 31. Geyer LB, Barreto SSM, Weigert LL, Teixeira AR, et al. High frequency hearing thresholds and product distortion otoacoustic emissions in cystic fibrosis patients. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015;81(6):589-97.
 32. Gupta AA, Capra M, Papaioannou V, Hall G, Maze R, Dix D, et al. Low incidence of ototoxicity with continuous infusion of cisplatin in the treatment of pediatric germ cell tumors. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28(2):91-4.
 33. Hall JW. *Handbook of auditory evoked responses.* Boston: Allyn & Bacon; 2006.
 34. Hall JW. Pediatric Clinical Applications and Populations. In: *New Handbook for Auditory Evoked Responses.* Editor: Pearson, 2007;313-65.
 35. Hamerschlak N. Leukemia: genetics and prognostic factors. *J Pediatr.* 2008;84(4):52-7.

-
36. Hansen SW, Helweg-Larsen S, Trojaborg W. Long-term neurotoxicity in patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin for metastatic germ cell cancer. *J Clin Oncol.* 1989;7(10):1457-61.
 37. Hearps S, Seal M, Anderson V, McCarthy M, Connellan M, Downie P, et al. The relationship between cognitive and neuroimaging outcomes in children treated for acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy only: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(2):225-33.
 38. Hommet C, Vidal J, Roux S, Blanc R, Barthez MA, Becque B, et al. Topography of syllable change-detection electrophysiological indices in children and adults with Reading disabilities. *Neuropsychol.* 2009;47:761-70.
 39. Hyppolito MA, Oliveira JAA. Ototoxicity, otoprotection and self-defense of the cochlear outer hair cells. *Medicina.* 2005;8:279-89.
 40. Ikeuti PS, Borim LNB, Luporini RL. Dor óssea e sua relação na apresentação inicial da leucemia linfóide aguda. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2006;28(1):45-8.
 41. Inaba H, Khan RB, Laningham FH, Crews KR, Pui CH, Daw NC. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. *Ann Oncol;* 2008;19(1):178-84.
 42. Inaba H, Pui CH. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Med.* 2021;29:10(9):1926.
 43. Instituto Nacional de Câncer. Instituto Nacional de Câncer. Câncer na criança e no adolescente no Brasil. Dados dos registros de base populacional e mortalidade. Rio de Janeiro: 2008.
 44. Instituto Nacional de Câncer. Age-Adjusted and Age-Specific SEER Cancer Incidence Rates, 2014–2018. [(accessed on 18 April 2021)]; Available online: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/results_merged/sect_02_childhood_cancer_iccc.pdf
 45. Jacob LCB, Aguiar FP, Tomiasi AA, Tschoeke SN, Bitencourt RF. Monitoramento auditivo na ototoxicidade. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006;72(6):836-44.
 46. Jasper HA. The ten-twenty system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1958;10:371-5.
 47. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol.* 1970;92:311–24.

-
48. Jewett DI, Williston JS. Auditory evoked far fields average from the scalp of humans. *Brain*. 1971;4:681-96.
 49. Kadner A, Viire E, Wester DC, Walsh SF, Hestenes J, Vankov A, et al. Lateral inhibition in the auditory cortex: an EEG index of tinnitus? *Neuroreport*. 2002;13:443-6.
 50. Kaya C, Atalay YO, Meydanc BC, Ustun YB, Koksall E, Caliskan S. Avaliação dos efeitos neurotóxicos da administração intratecal do (S)- (+)-cetoprofeno em medula espinhal de rato: estudo experimental randômico e controlado. *Rev Bras Anesthesiol*. 2019;69(4):403-12.
 51. Kerckhove N, Collin A, Conde S, Chaletteix C, Pezet D, Balayssac D. Long-term effects, pathophysiological mechanisms, and risk factors of chemotherapy-induced peripheral neuropathies: a comprehensive literature review. *Front Pharmacol*. 2017;8:86.
 52. Knoll C, Smith RJ, Shores C, Blatt J. Hearing genes and cisplatin deafness: a pilot study. *Laryngoscope*. 2006;116:72-4.
 53. Korinthenberg R, Igel B. Prospective neurophysiological study in children treated for acute lymphoblastic leukemia: serial EEG during treatment and longitudinal follow-up with evoked potentials. *Eur J Pediatr*. 1990;(150):127-31.
 54. Kraus N, McGee T, Carrell T, Sharma A, Micco A, Nicol T. Speech-evoked cortical potentials in children *J Am Acad Audiol*. 1993;4;238-48.
 55. Kraus N, McGee T. Potenciais Auditivos Evocados de Longa Latência. In: Katz J [org]. *Tratado de Audiologia Clínica*. 4a ed. São Paulo: Manole;1999; 403-20.
 56. Krocicka S, Steczkowska-Klucznik M, Romaniszyn A. Auditory evoked potentials in patients after acute children's lymphoblastic leukemia treatment. *Przegl Lek*. 2006;63:1205-9.
 57. Krocicka S, Kwiecinska K, Gergont A, Grela A, Gorowska O, Skoczen S. Screening of subclinical P300 event-related potentials changes in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Mol Clin Oncol*. 2022;17(2):125.
 58. Korinthenberg R, Igel B. Prospective neurophysiological study in children treated for acute lymphoblastic leukaemia: serial EEG during treatment and long-term follow up with evoked potentials. *European journal of pediatrics*. 1990;150(2):127-31.

-
59. Lacerda AP. *Audiologia Clínica*. ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 1976.
60. Landier W. Ototoxicity and cancer therapy. *Cancer*. 2016;122(11):1647-58.
61. Landier W, Knight K, Wong FL, Lee J, Thomas O, Kim H, et al. Ototoxicity in children with high-risk neuroblastoma: prevalence, risk factors, and concordance of grading scales—a report from the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2014;32(6):527-34.
62. Lauretis A, Capua B, Barbieri MT, Bellussi L, Passàli D. ABR evaluation of ototoxicity in cancer patients receiving cisplatin or carboplatin. *Scandinavian Audiology*. 1999;28(3):139-43.
63. Leite LA, Vosgrau JS, Cortez-Neto L, Santos NP, Matas SLA, Odone-Filho V, et al. Brainstem auditory pathway of children with acute lymphoid leukemia on chemotherapy with methotrexate. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2020;78(2):63-9.
64. Liberman PHP, Goffi-Gomez MVS, Schultz C, Lopes LF. Quais as frequências audiométricas acometidas são responsáveis pela queixa auditiva nas disacusias por ototoxicidade após o tratamento oncológico. *Arq Int Otorrinolaringol*. 2012;16(1):26-31.
65. Liberman PHP, Goffi-Gomez MVS, Schultz C, Novaes PE, Lopes LF. Audiological profile of patients treated for childhood cancer. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82(6):623-9.
66. Linares AE. Reflexo acústico. In: Bevilacqua MC (Org.). *Tratado de Audiologia*. São Paulo: Santos, 2011; 135-44.
67. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2020;395:1146–62.
68. Mandal P, Samaddar S, Chandra J, Parakh N, Goel M. Adverse effects with intravenous methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia/lymphoma: a retrospective study. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2020;36(3):498-504.
69. Matas CG, Magliaro FCL. Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico. In: *Tratado de Audiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2015;118-25.
70. Matas CG, Silva FNO, Leite RA, Samelli AG. Estudo do efeito de supressão no potencial evocado auditivo de tronco encefálico. *Pró-Fono R Atual Cient*. 2010;22(3):281-6.

-
71. Matas CG. Medidas eletrofisiológicas da audição: Audiometria de Tronco Encefálico. In: Carvallo RMM. Fonoaudiologia: Informação para a formação. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p.43-57.
 72. Menegotto IH, Costa MJ. Avaliação da percepção de fala na avaliação audiológica convencional. In: Tratado de audiologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. p.57-75.
 73. McArthur G, Bishop D. Event-related potentials reflect individual differences in age-variant auditory skills. *Neuroreport*, 2002;13:1079-82.
 74. McPherson DL. Late potentials of the auditory system. San Diego: Singular Publishing Group. 1996. p. 7-23.
 75. Moller AR, Janneta P, Bennet M, Moller MB. Intracranially recorded responses from human auditory nerve: new insights into the origin of brainstem evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1981;52:18-27.
 76. Moreira RB, Boechat L. Proposta de acompanhamento farmacoterapêutico em leucemia mielóide crônica: modelo de abordagem metodológica. *Rev Bras Cancerol*. 2009; 55(4):375-8.
 77. Musiek FE. Auditory training and CAPD. *Hear J*. 2006;59:2.
 78. Näätänen R, Picton T. The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*. 1987;24(4):375-425.
 79. Navarrete-Meneses M, Pérez-Vera P. Epigenetic alterations in acute lymphoblastic leukemia. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México (English Edition)*, 2017;74(4):243-64.
 80. Nehmy RMQ, Brito AC, Mota JAC, Oliveira BM. A perspectiva dos pais sobre a obtenção do diagnóstico de leucemia linfóide aguda em crianças e adolescentes: uma experiência no Brasil. *Rev Bras Saude Mater Infant*. 2011;11(3):293-9.
 81. Nitz A, Kontopantelis E, Bielack S, Koscielniak E, Klingebiel T, Langer T, et al. Prospective evaluation of cisplatin- and carboplatin-mediated ototoxicity in paediatric and adult soft tissue and osteosarcoma patients. *Oncol Lett*. 2013;5(1):311-5.
 82. Northern JL, Downs MP. Hearing in children. 3rd. Ed, Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins, 1991.
 83. Oliveira RAG., Neto AP. Fisiopatologia e diagnóstico laboratorial das neoplasias hematológicas e doenças correlacionadas. In: Oliveira RAG,

-
- Neto AP. Anemias e leucemias: Conceitos básicos e diagnóstico por técnicas laboratoriais. 2004;111-27.
84. Oliveira PFD, Oliveira CS, Andrade JS, Santos TFDC, Oliveira-Barreto ACD. Tratamento do câncer na determinação da perda auditiva. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2016;82:65-9.
85. Oh SY, Wasif N, Garcon MC, Rodriguez G, Saif MW. Ototoxicity associated with oxaliplatin in a patient with pancreatic cancer. *JOP.* 2013;14:676-9.
86. Paken J, Govender CD, Sewram V. Research protocol: Cisplatin-associated ototoxicity amongst patients receiving cancer chemotherapy and the feasibility of an audiological monitoring program. *BMC Women's Health.* 2017;(17):129.
87. Pannu AK. Methotrexate overdose in clinical practice. *Curr Drug Metab.* 2019;20(9):714-9.
88. Pedalini MEB, Ganz TS, Andreia D, Walmir D, Aracy B, Adriana H, et al., Threshold measure at extended high frequency audiometry in normal listners from 4 to 60 years old. *Pró-fono.* 2000;12(2):17-20.
89. Pedrosa F, Lins M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. *Rev Bras Saude Mater Infant.* 2002;2(1):63-8.
90. Picton TW. Auditory Brainstem Responses Peaks Along the Way. In: *Human Auditory Evoked Potentials.* Plural Publishing; 2010; 213-45.
91. Polich J. Normal variation of P300 from auditory stimuli *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1986;65:236-40.
92. Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int J Psychophysiol.* 2000;38(1):13-9.
93. Ponton CW, Eggermont JJ, Kwong B, Don M, Masuda A. Maturation of human central auditory system activity: evidence frm multi-channel evoked potentials. *Clin Neurophysiol.* 2000;111:220-36.
94. Rabin KR, Gramatges MM, Margolin JF, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG (Eds.), *Principles and practice of pediatric oncology.* 7th ed. Philadelphia: 2016: 463–97.
95. Riedemann L, Lanvers C, Deuster D, Peters U, Boos J, Jürgens H, et al. Megalin genetic polymorphisms and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin. *Pharmacogenomics J.* 2008;8(1):23-.

-
96. Rubnitz JE, Relling MV, Harrison PL, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rivera GK, et al. Transient encephalopathy following high-dose methotrexate treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1998;12(8):1176-81.
97. Ruth RA, Lambert PR. Auditory evoked potentials. *Otolaryngol Clin North Am.* 1991;24(2):349-70.
98. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering Jr R, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(1):82-98.
99. Santos TMM, Russo ICP. *A prática da audiologia clínica.* 3ªed. São Paulo: Cortez; 1991.
100. Senderecka M, Grabowska A, Gerc K, Szewczyk J, Chmylak R. Event-related potentials in children with attention deficit hyperactivity disorder: Na investigation using an auditory oddball task. *Int J Psychophysiol.* 2012; 85:106-15.
101. Sharma A, Gilley PM, Dorman MF, Baldwin R. Deprivation-induced cortical reorganization in children with cochlear implants. *Int J Audiol.* 2007;46:494-9.
102. Sininger YS. The Use of Auditory Brainstem Response in Screening for Hearing Loss and Audiometric Threshold Prediction. In: Burkard RF, Don M, Eggermont JJ. *Auditory Evoked Potentials Basic Principles and Clinical Application.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. Cap. 12,254-274.
103. Schultz C, Goffi-Gomez MVS, Liberman PHP, Carvalho AL. Report on hearing loss in oncology. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(5):634-41.
104. Schumacher HR, Alvares CJ, Blough RI, Mazzella F. Acute leukemia. *Clin Lab Med.* 2002;22(1):153-92.
105. Silva AM, Latorre MRDO, Cristofani LM, Odone-Filho V. A prevalência de perdas auditivas em crianças e adolescentes com câncer. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2007;73(5):608-14.
106. Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population based UKCCSG study. *Br J Cancer.* 1994;70(5):969-72.

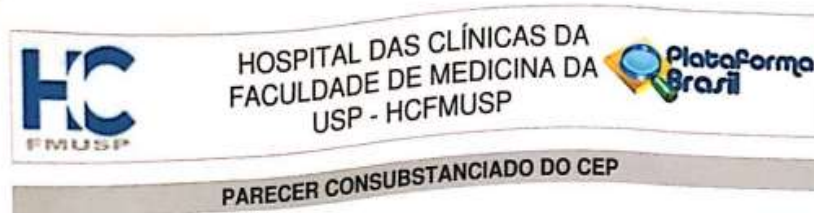
-
107. Terao K, Cureoglu S, Schachern PA, Paparella MM, Morita N, Nomiya S, et al. Pathologic correlations of otologic symptoms in acute lymphocytic leukemia. *Am J Otolaryngol.* 2011;32:13-8
 108. Travis LB, Fossa SD, Sesso HD, Frisina RD, Herrmann DN, Beard CJ, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity and ototoxicity: new paradigms for translational genomics. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5): dju044.
 109. Tremblay K, Kraus N, McGee T, Ponton C, Otis B. Central auditory plasticity: changes in the N1-P2 complex after speech-sound training. *Ear Hear.* 2001;22:79-90.
 110. Tremblay KL, Ross B, Inoue K, McClannahan K, Colet G. Is the auditory evoked P2 response a biomarker of learning? *Front Syst Neurosci.* 2014;8:28.
 111. Vaishnavi K, Bansal D, Trehan A, Jain R, Attri SV. Improving the safety of high-dose methotrexate for children with hematologic cancers in settings without access to MTX levels using extended hydration and additional leucovorin. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;16:e27241.
 112. Viana LM, Sampaio ALL, Maia NA, Junqueira RMP, Venosa AR, Oliveira CACP. Auditory Brainstem Responses (ABR) changes in children treated with high doses cisplatin. *Int Tinnitus J.* 2012;17(2):158-62.
 113. Wang AB, Housley SN, Flores AM, Kircher SM, Perreault EJ, Cope TC. A review of movement disorders in chemotherapy-induced neurotoxicity. *J Neuro Engineering Rehabil.* 2021;18(16):1-18.
 114. Wang XM, Lehky TJ, Brell JM, Dorsey SG. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *Cytokine.* 2012;59(1):3-9.
 115. Wen J, Maxwell RR, Wolf AJ, Spira M, Gulinello ME, Cole PD. Methotrexate causes persistent deficits in memory and executive function in a juvenile animal model. *Neuropharmacology,* 2018;139:76-84.
 116. Wickens C, Kramer A, Vanasse L, Donchin E. Performance of concurrent tasks: a psychophysiological analysis of the reciprocity of information processing resources. *Science.* 1983;221(4615):1080-2.
 117. Williams AM, Zent CS, Janelins MC. What is known and unknown about chemotherapy-related cognitive impairment in patients with haematological malignancies and areas of needed research. *Br J Haematol.* 2016;174(6):835–46.

-
118. Yancey A, Harris MS, Egbelakin A, Gilbert J, Pisoni DB, Renbarger J. Risk factors for cisplatin-associated ototoxicity in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59:144-8.
119. Zajaczkowska R, Kocot-Kepska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1451.

Anexos

ANEXOS

Anexo I- Aprovação do comitê de ética

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Estudo longitudinal da via auditiva periférica e central em crianças e adolescentes com câncer submetidos à quimioterapia, atendidos no Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (ITACI)

Pesquisador: CARLA GENTILE MATAS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 53924116.0.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.556.648

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo clínico, longitudinal e prospectivo, em crianças e adolescentes com câncer, na faixa etária de 2 a 20 anos, submetidas à quimioterapia no Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (ITACI) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Participarão desta pesquisa 200 crianças e adolescentes com câncer e atendidas no ITACI no período entre maio de 2016 a abril de 2017, e que iniciarem a quimioterapia neste período, sendo que as mesmas serão monitoradas auditivamente por um período mínimo de um ano. Todos os indivíduos serão submetidos à otoscopia, avaliação audiológica comportamental (composta por Audiometria Tonal Condicionada e Logaudiometria) e avaliação eletroacústica (composta por Medidas de Imitância Acústica, Emissões Otoacústicas Transientes e Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção) e eletrofisiológicos da audição (composta por PEATE e PEALL – P1, N1, P2, N2 e P300) antes do início do 1º ciclo de quimioterapia e entre os demais ciclos realizados, durante um período mínimo de um ano, sendo realizada novamente a otoscopia, a avaliação audiológica comportamental (Audiometria Tonal Condicionada e Logaudiometria) e a avaliação eletroacústica (Medidas de Imitância Acústica) nestes momentos. Considerando que serão aplicados vários procedimentos para investigar a via auditiva periférica e central, estes serão realizados em dois dias diferentes, com intervalo de no máximo uma semana, sendo que as

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 1.556.648

Ausência	TALE_Grupos_Estudo_16_a_17_anos.doc	14/04/2016 16:01:15	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_Grupos_Estudo_7_a_15_anos.doc	14/04/2016 16:01:01	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_Grupos_Estudo_2_a_6_anos.doc	14/04/2016 16:00:45	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
Outros	cadastro_projeto_de_pesquisa.doc	15/02/2016 16:07:41	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	15/02/2016 16:05:41	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
Outros	Anuencia.jpg	17/12/2015 11:42:29	CARLA GENTILE MATAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Carla_Gentile_Matas.doc	17/12/2015 11:39:37	CARLA GENTILE MATAS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 20 de Maio de 2016

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo II- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA****UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****(Grupo Estudo ou Pesquisa)
Responsável – 2 a 17 anos de idade****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO:..... Nº..... APTO:

BAIRRO:..... CIDADE.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

2. RESPONSÁVEL LEGAL.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :..... SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO:..... Nº..... APTO:

BAIRRO:..... CIDADE.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Estudo longitudinal da via auditiva periférica e central em crianças e adolescentes com câncer submetidos à quimioterapia, atendidos no Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (ITACI)**

PESQUISADOR: Carla Gentile Matas

CARGO/FUNÇÃO: Docente

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 04927

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da FMUSP

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO



RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

3. DURAÇÃO DA PESQUISA :2 anos

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Convidamos seu filho (a) ou a criança pela qual o(a) senhor(a) é responsável para participar desta pesquisa como voluntário. O presente estudo pretende acompanhar como está a audição do seu filho, diversas vezes durante o tratamento realizado aqui no ITACI.

Serão realizados os seguintes exames para avaliar a via auditiva:

- Audiometria Tonal e Vocal: em uma cabina a criança ou adolescente escutará alguns apitos por meio de fone de ouvido e terá que levantar a mão ou jogar um brinquedo toda vez que escutar o apito. Posteriormente escutará algumas palavras, também por meio de um fone de ouvido, e terá que repetí-las da forma que entender.
- Medidas de Imitância Acústica: sentado em uma poltrona, a criança ou adolescente deverá permanecer quieto e irá escutar alguns apitos por meio de um fone de ouvido.
- Emissões Ototacústicas Transientes: sentado em uma poltrona, a criança ou adolescente deverá permanecer quieto e escutará alguns sons por meio de um fone de ouvido.
- Potenciais Evocados Auditivos: serão fixados na pele, com esparadrapo, alguns fios que irão captar as ondas cerebrais relacionadas à audição.

Os exames realizados apresentam risco mínimo. Caso a criança apresente algum desconforto dentro da cabina ou incômodo com os apitos apresentados durante a realização do exame, o exame será paralisado imediatamente. Será utilizado micropore para conectar os eletrodos na pele, com o objetivo de evitar irritações na pele. Caso o seu filho precise de algum atendimento durante a realização da presente pesquisa, ele será atendido pela equipe médica do ITACI.

O benefício desse estudo é dar informações sobre a audição de seu filho, verificando precocemente se ocorre alguma alteração auditiva após os ciclos de quimioterapia.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso à Dra Carla Gentile Matas, profissional responsável pela pesquisa, para esclarecimento de eventuais dúvidas. A Dra. Carla Gentile Matas pode ser encontrada na Rua Cipotânea, 51 - telefone: 3091-8411 das 8:00 às 12:00 hs e das 13:00 às 17:00 hs de segunda a sexta-feira.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661- 6442 ramais 16, 17, 18, ou (11) 2661-7585 das 8:00 as 17:00 hs de segunda a sexta-feira; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade do tratamento da criança ou adolescente na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as informações dos outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à participação de seu filho, porém o participante tem direito a indenização por danos decorrentes da presente pesquisa.

O presente termo será preenchido e assinado em duas vias, sendo que uma delas ficará com você.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “**Estudo longitudinal da via auditiva periférica e central em crianças e adolescentes com câncer submetidos à quimioterapia, atendidos no Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (ITACI)**”.

Eu discuti com a **Dra. Carla Gentile Matas** sobre a minha decisão em deixar meu filho participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a participação do meu filho é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em deixar meu filho participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que ele possa ter adquirido, ou no seu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do pesquisador

Data ____ / ____ / ____

Anexo III- Termo de Assentimento Livre e Esclarecido- 3 a 6 anos de idade**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(GRUPO ESTUDO OU PESQUISA)
3 a 6 anos de idade****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1.NOME: :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO:..... Nº..... APTO:
BAIRRO:..... CIDADE.....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....
2.RESPONSÁVEL LEGAL.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO:..... Nº..... APTO:
BAIRRO:..... CIDADE.....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1.TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Estudo longitudinal da via auditiva periférica e central em crianças e adolescentes com câncer submetidos à quimioterapia, atendidos no Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (ITACI)**

PESQUISADOR: Carla Gentile Matas
CARGO/FUNÇÃO: Docente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 04927
UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da FMUSP

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

1 - VOCÊ SABIA QUE MUITAS CRIANÇAS PODEM TER DIFICULDADES PARA OUVIR OU ENTENDER O QUE AS PESSOAS FALAM?

2 - POR ISSO É IMPORTANTE SABER QUANDO ESTAS DIFICULDADES APARECEM NA SUA VIDA.



3 - AGORA PRECISAMOS DA SUA AJUDA E SEUS PAIS JÁ SABEM QUE VOCÊ VAI NOS AJUDAR.

4 - A FONO VAI TE EXPLICAR COMO VOCÊ VAI NOS AJUDAR. COMBINADO?



VOCÊ VAI ENTRAR
EM UMA CABINA



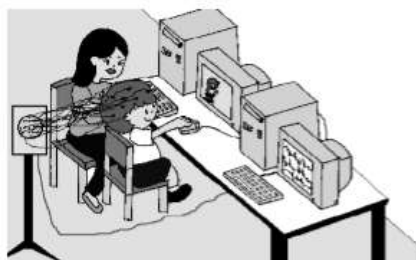
DENTRO DA CABINA VOCÊ VAI
COLOCAR UM FONE DE OUVIDO E
VAI ESCUTAR ALGUNS APITOS E
ALGUMAS PALAVRAS.



DEPOIS, UM APARELHO IGUAL
A ESSE VAI FAZER ALGUNS
APITOS NA SUA ORELHA.



EM SEGUIDA, UM APARELHO
IGUAL A ESSE VAI FAZER
ALGUNS SONS NA SUA
ORELHA.



E POR ÚLTIMO VOU
COLOCAR ALGUNS FIOS NA
SUA CABEÇA E VOCÊ VAI
ASSISTIR UM DESENHO.

5 - VOCÊ TEM ALGUMA PERGUNTA SOBRE O QUE ACONTECERÁ COM VOCÊ?



7 - SE QUISER PARTICIPAR, VOCÊ PODE ESCREVER SEU NOME AQUI:

DATA DE HOJE AQUI: ___/___/___

8 - OU FAZER UM X AQUI: ☺

DATA DE HOJE AQUI: ___/___/___

 Assinatura do paciente/representante legal

Data ___/___/___

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

 Assinatura do pesquisador

Data ___/___/___

Anexo IV- Termo de Assentimento Livre e Esclarecido- 7 a 16 anos de idade

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

**TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Grupo Estudo ou Pesquisa)
7 a 16 anos de idade**

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1.NOME: :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO:..... Nº..... APTO:
BAIRRO:..... CIDADE.....
CEP:.....TELEFONE: DDD (.....).....
2.RESPONSÁVEL LEGAL.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :..... SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO:..... Nº..... APTO:
BAIRRO:..... CIDADE.....
CEP:.....TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1.TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Estudo longitudinal da via auditiva periférica e central em crianças e adolescentes com câncer submetidos à quimioterapia, atendidos no Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (ITACI)**

PESQUISADOR: Carla Gentile Matas
CARGO/FUNÇÃO: Docente
UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da FMUSP
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 04927

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

Anexo V- Anamnese infantil



Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional
Curso de Fonoaudiologia – Audiologia Clínica

ANAMNESE INFANTIL

Nome: _____ Sexo: _____ D. N.: _____ Idade: _____
N.º CDP: _____ Encaminhado por: () externo _____ () interno LIF _____
Responsável: _____ Parentesco: _____ RG: _____
Endereço: _____ CEP: _____
Cidade: _____ Fone: _____ Comunidade USP: SIM () NÃO ()
Nº USP/Unidade: _____
Estagiária: _____

DATA DO EXAME: _____

QUEIXA E HISTÓRIA DA QUEIXA

Existe consangüinidade entre os pais? Sim () Não () Qual?
Alguém na família tem problema de audição? Sim () Não ()
Congênita () Adquirida () Quem?

GESTAÇÃO

Teve alguma doença/acidente durante a gestação? Não () Sim () Qual?
Fez uso de medicamentos, drogas ou álcool? Não () Sim () Qual?
Fumou durante a gestação? Não () Sim ()
Assinale as ocorrências durante a gestação:
Rubéola () Hemorragia () Fator Rh () Hipertensão () Quedas () Outras ()
Especificar: _____

PARTO

Normal () A termo () Permaneceu em incubadora ()
Cesariana () Prematuro () Cianose ()
Fórceps () Icterícia ()
Peso ao nascer (ver carteirinha de recém nascido): _____
Realizou Triagem Auditiva Neonatal? Resultado _____

ALIMENTAÇÃO

Mamou no peito? Sim () Não () Até que idade?
Por que parou? _____
Tomou mamadeira? Sim () Não () Idade de início: _____ Idade em que parou: _____
Posição de amamentação? Sentada () Deitada () Inclinada ()

DESENVOLVIMENTO

Fixação da cabeça (idade): _____ Andou (idade): _____
1as. Palavras (idade): _____ Apresenta alteração de fala? Qual?

DOENÇAS QUE JÁ TEVE

() Sarampo () Alergias? A que? _____ () Síndrome? Qual? _____
() Catapora () Resfriados frequentes () Sinusite () Convulsões
() Caxumba () Infecção de garganta () Adenóides () Febres sem explicação
() Rubéola () Bronquite () Rinite () Quedas/traumatismos
() Meningite () Pneumonia () Respiração Oral () Outro Qual? _____
Teve alguma complicação? Sim () Não () Em qual? _____
Hospitalizações? Sim () Não () Motivo: _____
Faz uso de medicamentos? Sim () Não () Quais?: _____
Obs: _____

Está com alguma doença atualmente? () Não () Sim. Qual?
Está fazendo algum tratamento ou acompanhamento? Especifique _____

AUDIÇÃO

Reage a sons? Sim () Não () Quais sons?

Tipo de reação:

Compreende ordens: Sim () Não () Especificar:

Assinale as ocorrências:

 Dor de ouvido Supuração Exposição à ruído Flutuação da audição Infecção Otite Coceira Progressão da perda Tontura Sensação de ouvido tapado (plenitude auricular) Zumbido. Tipo:

Em que idade? Quantas crises? Quando foi a primeira crise? E a última?

Tratamentos realizados:

Fez cirurgia de ouvido, nariz ou garganta?

Uso de AASI: () não () sim: Fabricante/Modelo:

Tipo de adaptação/Tempo de uso:

Assinale os comportamentos mais comuns:

 Fala alto Baba Desastrado Tímido Fala baixo Fica com a boca aberta Cai muito Muito quieto Fala errado Desatento Agitado Isola-se Ouve mal Desorganizado Irritado brinca sozinho Aumenta o volume da TV Esquecido Dorme mal brinca c/ crianças Pedir para repetir o que foi falado Reclama do barulho Chora muito briga muito Outros – especificar:**ESCOLARIDADE**

Frequentou creche ou berçário desde que idade?

Frequentou escola desde que idade?

Série atual:

Repetiu de ano? Sim () Não () Qual?

Aprende com facilidade? Sim () Não () Especificar:

O professor tem alguma queixa da criança? Sim () Não ()

Qual?

Demora para realizar as tarefas Sim () Não ()

Faz as tarefas () Sozinho () Com ajuda

Qual a disciplina preferida?

Qual a disciplina menos apreciada?

OUTRAS OBSERVAÇÕES

Anexo IV- Quadro dos medicamentos utilizados durante a quimioterapia

Indivíduo	Idade	Vincristina	Daunorrubicina	Asparaginase	Metotrexato IT	Metotrexato EV	Citarabina EV	Citarabina IT	Etoposídeo	Ciclofosfamida	Doxorrubicina	Dexametasona	Cetamina EV	Ifosfamida
1	5a	2,6 mg	54 mg	-----	24 mg	-----	805 mg	-----	-----	900 mg	-----	-----	60 mg	-----
2	6a	2,6 mg	50 mg	-----	24 mg	-----	3600 mg	-----	270 mg	-----	-----	36 mg	-----	-----
3	5a	3 mg	60 mg	-----	120 mg	14.000 mg	-----	-----	-----	-----	-----	-----	152 mg	-----
4	5a	5,5 mg	40 mg	-----	84 mg	6000 mg	385 mg	-----	-----	760 mg	66 mg	-----	-----	-----
5	4a	4,5 mg	54 mg	-----	96 mg	5200 mg	386 mg	-----	200 mg	600 mg	36 mg	2 mg	110 mg	-----
6	4a	6 mg	60 mg	-----	72 mg	6430 mg	500 mg	24 mg	-----	1260 mg	120 mg	-----	105 mg	-----
7	15a 9m	12 mg	-----	-----	45 mg	3150 mg	-----	120 mg	-----	-----	-----	6 mg	60 mg	-----
8	6a5 m	7,5 mg	-----	-----	60 mg	2880 mg	-----	120 mg	-----	-----	-----	10 mg	100 mg	-----
9	4a3 m	9,6 mg	-----	22800 UI	60 mg	10.600 mg	6,6 mg	135 mg	-----	-----	-----	8 mg	50 mg	1920 mg
10	10a 8m	9 mg	40 mg	48000 UI	125 mg	12.000 mg	-----	336 mg	600 mg	1100 mg	125 mg	14 mg	90 mg	-----
11	4a5 m	7 mg	45 mg	-----	110 mg	5600 mg	2000 mg	-----	-----	-----	45 mg	8 mg	105 mg	-----
12	12a 6m	3,3 mg	27 mg	-----	75 mg	8000 mg	400 mg	330 mg	-----	-----	90 mg	10 mg	85 mg	-----
13	11a	10 mg	-----	-----	60 mg	4000 mg	420 mg	-----	-----	1300 mg	150 mg	2 mg	90mg g	-----
14	4a6 m	15 mg	50 mg	27000 UI	50 mg	3000 mg	380 mg	100 mg	-----	1200 mg	-----	5 mg	55 mg	-----
15	7a8 m	7,7 mg	40 mg	-----	20 mg	7000 mg	-----	27 mg	300 mg	900 mg	50 mg	2,2 mg	40mg g	1900 mg
16	9a8 m	8 mg	60 mg	12000 UI	80 mg	960 mg	450 mg	-----	240 mg	1000 mg	45 mg	3 mg	150 mg	-----
17	3a9 m	5,5 mg	-----	-----	110 mg	8000 mg	-----	256 mg	380 mg	500 mg	-----	-----	80 mg	1520 mg